

DIE PHENACETINNIERE:
SYMPTOMATOLOGIE UND VERLAUF
VON 53 KRANKHEITSFÄLLEN

Barbara Bittner

1973

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr.H.P. Wolff

Die Phenacetinniere:

Symptomatologie und Verlauf von 53 Krankheitsfällen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Barbara Bittner
aus Glatz
Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. Fischer

Referent: Professor Dr. D. Höffler

Korreferent: Professor Dr. H.P. Wolff

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	
Epidemiologie	1
Symptomatologie	6
Pathologie	9
Pathogenese	10
II. Krankengut und Methodik	14
III. Ergebnisse	
1. Symptomatologie bei der Erstuntersuchung	17
a. Anamnese	17
b. Klinische Befunde	21
2. Verlaufsbeobachtung	30
IV. Diskussion	
1. der Befunde bei der Erstuntersuchung	39
2. der Verlaufskontrolle	47
V. Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	55



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung und Problemstellung

Der Zusammenhang einer langgehenden Einnahme phenacetin-haltiger Analgetika mit dem Auftreten einer interstitiellen Nephritis wurde seit 1953 (Spühler und Zollinger) vermutet und wiederholt ausführlich beschrieben (Bengtsson 1967, Gault et al. 1971, Gloor 1962, Grimlund 1963, Gsell et al. 1968, Horisberger et al. 1958, Moeschlin 1958, Murray et al. 1971, Nitzsche et al. 1970, Nordenfelt et al. 1961, Sarre et al. 1964, Schweingruber 1965, Thiel et al. 1964). Dennoch ist im Rahmen einer nephrologischen Ambulanz und bei der stationären Betreuung von Nierenerkrankten immer wieder festzustellen, daß die Phenacetinniere nicht zum Diagnoseschatz der niedergelassenen Ärzte und der Mehrzahl der Krankenhausärzte gehört. Selbst in einem Fragebogen der "European Dialysis and Transplantation Association" aus dem Jahre 1973 ist diese fest umrissene nosologische Einheit nicht als "Phenacetinniere" sondern mit dem unzutreffenden Begriff der "medikamentös bedingten Pyelonephritis" bezeichnet. Die recht charakteristische Symptomatologie wird sehr häufig verkannt, und es vergehen nicht selten Jahre, ehe der Patient einer richtigen Diagnosestellung zugeführt wird und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden können. Die Seltenheit der richtigen Diagnosestellung kann nur darauf beruhen, daß die Symptomatologie der Erkrankung nicht genug bekannt ist oder die bisher erarbeiteten Symptome zu wenig spezifisch sind, um eine Abgrenzung der "Phenacetinniere"

von anderen Nierenerkrankungen zu ermöglichen. Sinn der vorliegenden Arbeit ist es, durch Anwendung zeitgemäßer nephrologischer Untersuchungsmethoden klinische Indizien zusammenzustellen, die für die sonst nur pathologisch-anatomisch faßbaren interstitiellen Veränderungen der Nieren typisch sind. Aber nicht die Symptomatologie bei der einmaligen Untersuchung sondern ebenso die Beobachtung des klinischen Verlaufs soll dazu dienen, diese Erkrankung zu charakterisieren.

Epidemiologie

Seit die Möglichkeit erwogen wurde, daß den phenacetinhalten Analgetika bei der Entstehung einer chronischen interstitiellen Nephritis eine pathogenetische Bedeutung zukommt, wurden vorwiegend in der Schweiz und in den skandinavischen Ländern umfangreiche epidemiologische Studien durchgeführt (Bengtsson 1962, Dubach 1971, Grimlund 1963, Kasanen et al. 1962, Larsen et al. 1959, Rossi et al. 1958), um den Zusammenhang zu erklären. Aber auch aus den Ländern Australien (Burry et al. 1966, Jacobs et al. 1962, Kincaid-Smith 1969), Kanada (Gault et al. 1968, Koch et al. 1968, Lakey 1961), Deutschland (Hengstmann 1966, Kessel 1964, Mayer 1966, Moeller et al. 1959, Nitzsche et al. 1970, Panzram 1964, Sarre et al. 1964), Schottland (Cochran et al. 1967, Lawson et al. 1966, Murray et al. 1971, Prescott 1966), Südafrika (Abrahams et al. 1967) und den Vereinigten Staaten werden

immer mehr Fälle bekannt. Die Häufigkeit des Zusammentreffens chronisch interstitieller Nephritiden mit dem enormen Verbrauch von Analgetika ist bei diesen Untersuchungen so hoch, daß eine zufällige Koinzidenz weitgehend auszuschließen ist. Wenn es sich bei den genommenen Analgetika fast ausnahmslos um Mischpräparate handelt, so fällt jedoch auf, daß bei unterschiedlicher Zusammensetzung stets Phenacetin enthalten ist. Nierenerkrankungen, die mit einer chronischen Einnahme von Salicylaten einhergehen, werden extrem selten berichtet, so daß dieses Zusammentreffen nicht als kausal angesehen werden kann.

Besonders überzeugend sind die Beobachtungen aus der schwedischen Stadt Huskvarna (13.000 Einwohner) über den Zusammenhang der chronischen Phenacetineinnahme mit einer Nierenerkrankung. In Huskvarna war die Urämiemortalität etwa sechsmal größer als in dem benachbarten Ort Jönköping. Zudem wurde festgestellt, daß drei- bis viermal mehr Männer als Frauen an Urämie verstarben. Bei der Suche nach den Ursachen ergab sich folgendes:

Nach der Grippeepidemie 1918/19 war es bei den überwiegend männlichen Beschäftigten einer metallverarbeitenden Fabrik zu einem beträchtlichen Abusus eines Analgetikums gekommen, das 0,5 g Phenacetin, 0,5 g Phenazon und 0,15 g Coffein enthielt. Dieses als "Hjortonpulver" bezeichnete Mittel war frei verkäuflich und wurde wegen seiner stimulierenden Wir-

kung fast vier Jahrzehnte lang regelmäßig von einer großen Personenzahl eingenommen. Gleichzeitig nahm die Zahl der Fälle mit einer chronischen interstitiellen Nephritis zu, wobei die Männer überwogen (Grimlund 1963).

Des weiteren interessant ist eine Studie aus Dänemark (Larsen et al. 1958). Im Jahre 1957 wurden 698 Patienten von der Medizinischen Abteilung des Hospitals in Vejle nach einer Phenacetineinnahme befragt und gleichzeitig die Nierenfunktion untersucht. Bei 68 (33,2%) von 205 Patienten, die täglich phenacetinhaltige Analgetika einnahmen, war eine Niereninsuffizienz zu finden. Unter den Analgetikakonsumenten waren doppelt so viel Frauen wie Männer. Demgegenüber war nur bei 29 (8,6%) von 337 Patienten, die kein Phenacetin einnahmen, und bei 17 (10,9%) von 156 Patienten, die gelegentlich derartige Präparate einnahmen, die Nierenfunktion eingeschränkt. Die Unterschiede sind statistisch signifikant. Mit steigender Tagesdosis und Einnahmedauer nahm der Anteil der Patienten mit renaler Insuffizienz zu.

Nach einer Umfrage von Kasanen und Mitarbeitern 1962 wurde bei 800 Krankenhauspatienten Phenacetinmenge und Missbrauch Ursache in Korrelation zu einer möglichen Nierenschädigung gesetzt. Es gehörten mehr Frauen als Männer zu den Konsumenten. Als Hauptursache für die Einnahme wurden Kopfschmerzen angegeben. Bei täglichem Phenacetingebrauch konnte in 42,5%

der Fälle eine Nierenerkrankung festgestellt werden, während sich bei den Patienten, die eine langdauernde Einnahme verneinten, sich nur in 13% eine Nephropathie fand.

1965 wurde in zehn Uhrenfabriken der Nordwestschweiz eine epidemiologische Studie begonnen, um die Beziehungen zwischen der regelmäßigen Analgetikaeinnahme und urorenalen Erkrankungen abzuklären. Die wichtigsten Resultate: In einer Studiengruppe von 623 Phenacetineinnehmern kamen Proteinurie, Nierenleiden und niedriges spezifisches Gewicht signifikant häufiger ($p < 0,01$) vor als in der Kontrollgruppe mit 621 Personen ohne Phenacetinanamnese (Dubach et al. 1968 u. 1971).

In Deutschland wurden 1958 durch eine Umfrage in 285 Krankenhäusern zehn Fälle von einer Nephropathie, die mit einer Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika zusammenhing, eruiert (Sarre 1958). Eine erneute Umfrage im Jahre 1962 an 500 deutschen Krankenhäusern erbrachte 122 Fälle (Sarre et al. 1964). In jüngerer Zeit wird die Diagnose einer Phenacetinniere zunehmend häufig gestellt (Nitzsche et al. 1970, Köberle 1972).

Schweden, Norwegen und Dänemark führten 1961, die Schweiz 1963 die Rezeptpflicht für phenacetinhaltige Analgetika ein. Erste Erfolge scheinen sich abzuzeichnen (Bengtsson 1967, Hood et al. 1964, Kjaerulff et al. 1968). Die Vereinigten

Staaten, Kanada und Australien entschlossen sich zu gesetzlichen Maßnahmen. Dennoch wird der ursächliche Zusammenhang von Analgetikaeinnahme und interstitieller Nephritis vereinzelt als zufällig und nicht kausal angesehen (Reubi 1960).

Symptomatologie

Die toxischen Erscheinungen beim Mißbrauch phenacetinhaltiger Analgetika betreffen vor allem die Nieren. Daneben werden spezielle Schädigungen des Blutes (Friis et al. 1960, Miescher et al. 1958, Moeschlin 1957, Nissen et al. 1962, Schaub et al. 1953, Wuhrmann et al. 1955) und des Zentralnervensystems beschrieben (Haas 1956, Kielholz 1957, Murray et al. 1971, Panzram 1964, Urban 1964). In der Leber läßt sich häufig das sogenannte Phenacetinpigment nachweisen (Reber et al. 1964), das dem Lipofuscin entspricht oder verwandt ist (Köberle 1972). Fabre und Mitarbeiter (1964) fanden in 22% von 100 Autopsien mit einer interstitiellen Nephritis eine Hepatosplenomegalie, ohne daß eine andere Ursache in Frage gekommen wäre. Auch gastroenterologische Symptome fanden sich häufig (Gault et al. 1968, Jacobs et al. 1962, Olafsson et al. 1966, Prescott 1966).

Die Nierenerkrankung wird als symptomtenarm gekennzeichnet, sehr häufig kommen die Patienten erst im Spädstadium zur Beobachtung. Die Kranken klagen über unspezifische Allgemeinbeschwerden wie Kopfschmerzen, Ermüdbarkeit, allgemeine

Schwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Bei den Frauen ist die Nierenerkrankung häufiger zu finden als bei den Männern (Dubach et al. 1968, Gsell et al. 1968, Hengstmann 1966, Larsen et al. 1959, Lindeneg et al. 1959, Marti 1958, Nitzsche et al. 1970, Schweingruber 1965). Aber auch die gegenteilige Verteilung wird beschrieben (Grimlund 1963, Nordenfelt et al. 1961). Als dominierende Berufe werden Industriearbeiter, werktätige Frauen, die außerdem einen Haushalt versorgen, genannt (Battegay 1958, Dubach 1971, Grimlund 1963, Guenel et al. 1966, Kessel 1964, Kielholz 1957). Typische Ursachen des Phenacetinabusus sind Kopfschmerzen (Gault et al. 1968, Gsell et al. 1968, Nitzsche et al. 1970), Migräne (Ask-Upmark 1960, Fellner 1969, Hultengren 1961, Olafsson et al. 1966) und der Wunsch nach Leistungssteigerung (Grimlund 1963, Gsell et al. 1961, Nordenfelt 1961). Es wird eine positive Beziehung zwischen der konsumierten Phenacetingesamtmenge und dem Grad der Nierenschädigung beschrieben (Köberle 1972, Panzram 1964). Über eine Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung von der pro Zeiteinheit genommenen Menge wird von Burry et al. 1966, Jacobs et al. 1962 und Larsen et al. 1959 berichtet. Die Angaben über die Hypertoniehäufigkeit schwanken stark. Die frühzeitige Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit wird durch die erniedrigte Osmolalität des Urins erfaßt (Angervall et al. 1964, Dubach 1971, Horisberger et al. 1958, Panzram 1964). Wenig aufschlußreich und widersprüchlich ist die Beschreibung der Zellausscheidung. Sedimentbefunden wird keine wesentliche

Aussagekraft zugesprochen (Berning et al. 1968, Gault et al. 1968, Heintz 1966, Hensler 1957, Kessel 1969, Moeschlin 1958, Nitzsche et al. 1970, Thölen et al. 1956). Die Angaben über die Erythrozytenausscheidung reichen von "wenig" oder "kaum" über "Mikrohämaturie" bis hin zur "Makrohämaturie". Ebenso unterschiedlich wird die Leukozytenausscheidung angegeben. Sie kann gering sein oder fehlen, ist abhängig von einer gleichzeitig bestehenden Infektion, oder ist erhöht auch bei Fehlen einer Infektion (Bengtsson 1967, Gault et al. 1971, Murray et al. 1971). Quantitative Angaben über die Zellausscheidung fehlen oder sind nur unter experimentellen Bedingungen zu finden (Angervall et al. 1964, Prescott 1965, Scott et al. 1963). Eine Harnwegsinfektion ist nicht regelmäßig vorhanden, häufig ist der Urin steril (Berning et al. 1968, Brod 1964, Colombi 1961, Gsell et al. 1964, Hengstmann 1966). Einige Autoren hingegen geben eine größere Infektionsrate an (Jacobs et al. 1962, Kasanen 1967, Koch et al. 1968, Rossi et al. 1958). Ein Vergleich der Untersuchungen ist unmöglich, da die jeweils angewandten Untersuchungstechniken nicht vermerkt sind. Die Proteinurie kann fehlen oder ist nur gering (Gault et al. 1968, Nitzsche et al. 1970, Nordenfelt et al. 1961, Sarre et al. 1964). Häufig werden Papillennekrosen beobachtet (Bengtsson 1962, Burry et al. 1966, Gloor et al. 1960, Harvald 1963, Hengstmann 1966, Hultengren 1961, Kincaid-Smith 1969, Lindeneg et al. 1959, Lindvall 1960, Thiel et al. 1964). Sie sind bei der chronisch interstitiellen Nephritis häufiger als bei der

Pyelonephritis (nach pathologisch-anatomischer Nomenklatur) (Bengtsson 1962) und bei der Röntgenuntersuchung frühzeitig zu erkennen (Kincaid-Smith 1969, Lindvall 1960). Nach der Abstoßung der Papillen kommt es meist zu Koliken (Mayer 1966). Als weiteres röntgenologisches Zeichen für das Vorliegen einer "Phenacetinniere" sind Randkontureinziehungen zu werten. Die Verlaufsbeobachtung zeigt, daß bei manifester Nierenkrankung zwar keine Heilung zu erreichen ist, aber es auch nicht zu einer Progredienz nach Einstellung der Phenacetineinnahme kommen muß (Fellner et al. 1969, Köberle 1972, Nitzsche et al. 1970). Entscheidend für den Verlauf ist der Grad der Nierenfunktionseinschränkung bei Diagnosestellung (Grimlund 1963). Nach neueren Untersuchungen wird sogar ein Kausalzusammenhang zwischen einer langgehenden Phenacetineinnahme und der Entstehung von Tumoren im Harntrakt gesehen (Bengtsson et al. 1968, Bock et al. 1972).

Pathologie

Bei der pathologischen Untersuchung bietet sich bei der interstitiellen Nephritis das Bild der mäßig verkleinerten Niere mit narbigen Rindeneinziehungen. Die Konsistenz ist deutlich erhöht. Eine Abgrenzung gegenüber der primär chronischen hämatogenen Pyelonephritis ist nicht immer leicht (Uehlinger 1958). Zudem sind Mischformen zu berücksichtigen (Masshoff et al. 1962, Thiel et al. 1964). Verhältnismäßig häufig sind Gewichts differenzen zwischen rechts und links,

Phenacetin wird im Körper zum größeren Teil zu N-Acetyl-p-Aminophenol (NAPAP) abgebaut, das in konjugierter Form als Sulfat oder Glucuronid ausgeschieden wird. Nur ein geringer Teil des abgebauten Phenacetins tritt als p-Phenetidin in den Harn über (Brodie et al. 1949, Kuschinsky 1958). Die tierexperimentellen Ergebnisse nach Gaben von Phenacetin allein, seinem Abbauprodukt N-Acetyl-p-Aminophenol sowie den handelsüblichen Analgetika mit Acetylsalicylsäure, Pyrazolonderivaten, Codein und Coffein sind unterschiedlich. Hervorzuheben ist die toxische Wirkung von NAPAP (Angervall et al. 1964, Krikler 1967). Tierexperimentelle Untersuchungen von Eisalo et al. 1961 und Bluemle et al. 1967 ergaben, daß dieses Abbauprodukt in den Papillenspitzen - dem Ort der primären Schädigung - die größte Konzentration aufweist. Thoelen et al. (1956) gelang es, nach Phenacetinapplikation bei Mäusen interstitielle Infiltrationen der Nieren zu erzeugen. Die Befunde wurden jedoch angezweifelt, da interstitielle Nephritiden und Pyelonephritiden bei diesen Tieren häufig spontan auftreten und deshalb besonders kritisch zu beurteilen sind. Pletscher et al. (1958) konnte bei 14 von 15 Kaninchen nach Phenacetingabe keinen nephrotoxischen Effekt nachweisen. Auch Versuche an Ratten waren negativ (Studer et al. 1958). Deshalb spielen möglicherweise zusätzliche Faktoren bei der Entstehung der chronischen interstitiellen Nephritis nach Phenacetingabe eine Rolle. Histochemische Veränderungen ließen sich nach Gabe sowohl von Phenacetin als auch von NAPAP bei Ratten zeigen (Eisalo

et al. 1961, Fordham et al. 1965 u. 1967). Für das Abbauprodukt p-Phenetidin wird ein besonderes, pharmakokinetisches Modell diskutiert (Dubach et al. 1969). Danach wird durch Erhöhung der Phenacetindosis vermehrt p-Phenetidin gebildet, das zur Schädigung der Tubuluszellen führt.

Eine erhöhte Infektanfälligkeit nach Phenacetinbelastung wird anhand tierexperimenteller Ergebnisse ebenfalls für das Entstehen einer chronisch-interstitiellen Nephritis verantwortlich gemacht (Angervall et al. 1962, Clausen 1962, Gloor et al. 1960, Miescher et al. 1958). Diese Resultate blieben jedoch nicht unbestritten (Dias-Esquivel et al. 1968, Keller et al. 1961). Möglicherweise ist den üblichen Kombinationsstoffen Acetylsalicylsäure und Coffein ebenfalls eine nephrotoxische Wirkung zuzuschreiben (Abrahams et al. 1964 u. 1966, Campbell et al. 1958, Clausen 1964, Gilman 1964, Raab 1968, Schreiner 1965). Die Unschädlichkeit von Acetylsalicylsäure wurde von Leonards (1972) im Rattenexperiment demonstriert. Dennoch sind letzte Zweifel über die Schädlichkeit der Kombinationsstoffe bis heute noch nicht ausgeräumt (Haley 1966, Kincaid-Smith 1969, Nanra et al. 1970). Ferner wird das bei manchen Verfahren der Phenacetinherstellung anfallende 4-Chloranilid für die Toxizität verantwortlich gemacht (Harvald et al. 1960).

Da es auch trotz erheblichen Phenacetinkonsums nicht zu einer Nierenerkrankung kommen muß, wird ein genetisch

determinierter Basalmembrandefekt als ursächlicher Faktor erwogen. Eine familiäre Anfälligkeit ist eventuell zu berücksichtigen (Ask-Upmark 1960). Während Larsen und Moeller (1959) die Hypoxie durch Methämoglobinbildung für die renale Schädigung (chronische Einwirkung denaturierter Eiweißkörper auf die Tubuli) verantwortlich machen, stellen andere Autoren (Jacobs und Morris 1962, Heidland et al. 1967, Kincaid-Smith 1968) einen Spasmus der Vasa recta als Pathomechanismus in den Vordergrund.

Zusammenfassend läßt sich herausstellen, daß es bislang nicht geglückt ist, eine befriedigende Abklärung der Pathogenese der Phenacetinniere durch Tierexperimente zu erhalten. Dennoch kann an dieser eigenständigen Erkrankung nicht gezweifelt werden, sind doch die tierexperimentellen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar (Kuschinsky 1958).

II. Krankengut und Methodik

In den Jahren 1969 bis 1972 wurde in der nephrologischen Ambulanz und bei stationären Patienten der I. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg Universität Mainz die Diagnose der Phenacetinniere in 53 Fällen (43 Frauen und 10 Männer) gestellt. Während 12 Patienten nur kurzfristig betreut wurden, war bei 41 Kranken eine Verlaufsbeobachtung über einen längeren Zeitraum, mindestens aber über drei Monate möglich. Voraussetzung für die Diagnosestellung war, daß sich anamnestisch ein minimaler Phenacetin-konsum von 1 kg erfragen ließ und gleichzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion vorlag (Erniedrigung des Glomerulumfiltrates, Plasma-Kreatininerhöhung). Neben diesen als obligat geforderten Kriterien wurde noch das zusätzliche Vorhandensein von mindestens einem der vier folgenden Symptome verlangt:

1. pathologische Leukozyturie,
2. pathologische Erythrozyturie,
3. röntgen-morphologische Veränderungen des Nierenbeckenkelchsystems,
4. erhöhte Eiweißausscheidung.

Die Diagnose einer "Phenacetinniere" wurde nur gestellt, wenn Hinweise auf das Vorliegen einer Glomerulonephritis oder Zystennierenkrankheit nicht vorlagen.

Zur Bestimmung der Zellausscheidung wurde der Urin jeweils zwischen 21.00 - 7.00 Uhr in verschließbaren Plastikgefäßen gesammelt. Der Urin wurde nicht zentrifugiert und resuspendiert, sondern gut durchmischt und ein Tropfen in eine Fuchs-Rosenthal-Zählkammer aufgebracht. Nach Auszählung von 16 kleinsten Quadraten erfolgte die Umrechnung auf die Zellausscheidung pro Stunde und weiter pro 24 Stunden. Als normal wurde eine Erthrozytenausscheidung von 3 Mill/24 Stunden und eine Leukozyturie von 5 Mill/24 Stunden angesehen.

Für die quantitative Erfassung der Eiweißausscheidung wurde die gleiche Urinprobe wie für die Zellzählung benutzt. Die ausgeschiedene Gesamtproteinmenge pro 10 Stunden wurde nach der Biuretmethode ermittelt und auf die 24-Stundenausscheidung umgerechnet, damit die Normwerte anderen Methoden vergleichbar sind.

Das Vorliegen einer Infektion wurde nur bejaht, wenn sich Keime im Blasenpunktat nachweisen ließen. Die Blasenpunktion wurde stets durchgeführt, wenn durch die Untersuchung des Mittelstrahlurins eine Infektion nicht auszuschließen war. Die Bestimmung der glomerulären Filtration erfolgte mit der 51-Cr-EDTA (Aethylendiamintetraacetat)-Clearance im "single shot"-Verfahren. Diese Werte korrelieren eng mit denen der Inulin-Clearance, liegen aber infolge extrarenalen Abstroms 6 ml/Min. über den Inulinwerten (Einzelheiten Höffler und Fiegel). Bei der "Verlaufsbeobachtung" wurde die Änderungs-

tendenz des Kreatinins, das bei höhergradiger renaler Insuffizienz ausreichend mit dem Glomerulumfiltrat korreliert, verwertet. Deshalb wurde auch die Clearancebestimmung bei deutlicher Niereninsuffizienz nicht generell durchgeführt, anders allerdings im sogenannten "kreatininblinden Bereich", in dem bei einer Verminderung des Glomerulumfiltrates bis auf etwa die Hälfte der Norm keine pathologischen Kreatininwerte vorliegen müssen.

Weiterhin wurden die Röntgenbefunde ausgewertet. Als Maßstab für den Anämisierungsgrad wurden die Erythrozytenwerte/mm³ Blut berücksichtigt. Auf die Auswertung weiterer blutchemischer Befunde wurde wegen ihrer erheblichen Abhängigkeit vom Grad der Niereninsuffizienz bewußt verzichtet.

Die Blutdruckwerte wurden als überhöht angesehen, wenn sie gemäß der WHO-Definition diastolisch über 90 mmHg und/oder systolisch über 150 mm Hg lagen.

Die Umrechnung in Prozentangaben auch bei kleinen Patientenzahlen erfolgte nur der Vollständigkeit halber. Die Angaben sind nur mit entsprechender Einschränkung verwertbar.

III. Ergebnisse

1. Erstuntersuchung

a. Anamnese:

Die Konsumdauer der phenacetinhaltigen Analgetika schwankte zwischen 4 und 44 Jahren und betrug im Durchschnitt 19,9 Jahre. In Tabelle 1 ist die Verteilung der Einnahmezeit zu sehen:

Einnahmedauer (Jahre)	Anzahl der Patienten	
	absolut	Prozent
< 10	9	17
11 - 20	25	47
21 - 30	10	19
31 - 40	-	3
> 40	3	5
nicht bekannt	2	4
insgesamt:	53	100

Tabelle 1: Verteilung der Phenacetineinnahmezeiten

Die nach den Angaben der Patienten errechneten eingenommenen Phenacetinmengen lagen zwischen 1 und 17 kg, durchschnittlich betrug die Phenacetingesamtmenge 5800 g. Eine Übersicht über die konsumierte Phenacetingesamtmenge sowie die errechnete Tagesdosis geben die Tabellen 2 und 3.

Phenacetingesamtmenge (Gramm)	Anzahl der Patienten	
	absolut	Prozent
1000-3000	16	31
3001-5000	13	25
5001-7000	7	13
7001-9000	6	11
>9000	8	15
fehlende Angaben	3	5
insgesamt:	53	100

Tabelle 2: Übersicht über die konsumierte Phenacetingesamtmenge

Tagesdosis (Gramm/die)	Anzahl der Patienten	
	absolut	Prozent
< 0,5	15	28
0,6-1,0	22	42
1,1-1,5	8	15
>1,6	4	7,5
keine Angaben	4	7,5
insgesamt:	53	100

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung des Phenacetintageskonsums

Die pro Tag eingenommene Phenacetinmenge lag im Bereich von 0,1 - 3,6 g. Sie betrug bei den Frauen durchschnittlich 0,8 und bei den Männern 1,5 g. Von den 53 Kranken nahmen 22 Personen nur eine Sorte Schmerztabletten, während 27 einen Konsum verschiedener Analgetika angaben und 4 nicht sicher eingruppiert werden konnten.

Insgesamt wurden 78 Spezialitätenangaben gemacht, davon

Spalt [®]	26mal
(bis 1965 phenacetinhaltig)	
Thomapyrin [®]	15mal
Dolviran [®]	7mal
Migräne-Kranit [®]	7mal
Gelonida [®]	4mal
Eu-med [®]	3mal
Saridon [®]	3mal
Vivimed [®]	3mal

Andere Analgetika wurden von 10 Personen angegeben, wobei maximal 2 Patienten dasselbe Präparat einnahmen.

Als Ursache des Analgetikagebrauchs wurde meistens eine typische Migräne, sehr häufig Kopfschmerzen allgemein, in 4 Fällen verschiedene Schmerzzustände angegeben. In 2 Fällen fehlten exakte Angaben. Tabelle 4 demonstriert die Einnahmeursache bei Männern und Frauen.

Einnahmeursache	Männer		Frauen		Männer u. Frauen	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Migräne	1	4	24	96	25	100
Kopfschmerzen	7	32	15	68	22	100
Verschiedene	2		2		4	
insgesamt:	10	20	41	80	51	100
fehlende Angaben: 2 Patienten						

Tabelle 4: Aufschlüsselung der Einnahmeursache nach Männern und Frauen

Schlüsselt man das Krankengut nach Berufen auf, so überwiegt die Anzahl der Hausfrauen unter den Phenacetinkonsumenten.

Verteilung der Berufsangaben:

Hausfrauen	25
Angestellte	5
Arbeiter	5
Handwerker	4
Selbständige	2
Lehrerin	1
unbekannt	11
insgesamt:	53

Das Alter bei Diagnosestellung lag zwischen 27 und 73 Jahren, durchschnittlich bei 48,8 Jahren.

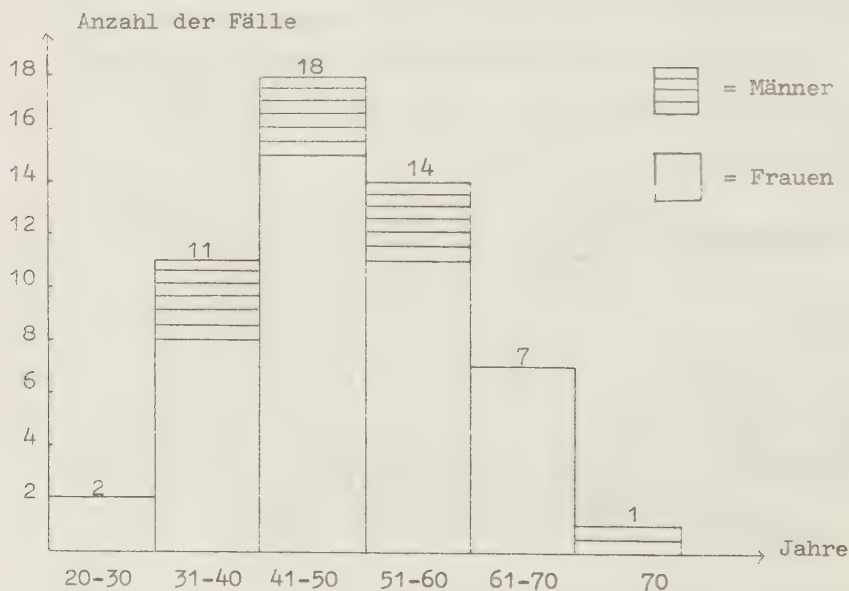


Abbildung 1: Altersverteilung bei Diagnosestellung

Die geklagten Beschwerden waren Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schmerzen in der Nierengegend, Gewichtsverlust. K o l i k e n wurden anamnestisch 19mal erwähnt, 32mal finden sich keine Angaben und in 2 Fällen ist die Anamnese nicht vollständig. Eine Makrohämaturie wurde von 8 Patienten angegeben, sowohl eine Makrohämaturie als auch Koliken von 7 Patienten.

Die Diagnose der Phenacetinniere wurde bis auf 4 Fälle von Mitgliedern der nephrologischen Einheit der Mainzer I. Medizinischen Klinik gestellt. Zweimal kamen Patienten aus Befürchtung vor einem Nierenschaden, nachdem ihnen die nephrotoxische Wirkung des Phenacetins bekannt geworden war. Die sich oft schwierig gestaltende Tablettenanamnese führte häufig erst über die Frage nach chronischen Schmerzzuständen und die weitere Frage, womit denn diese angegangen werden, zu einem positiven Ergebnis. Vereinzelt gelang es erst nach Bemerken der als typisch für die Phenacetinniere geforderten Symptomatologie, den Schmerzmittelgebrauch zu eruieren.

b. Klinische Erstbefunde:

Allgemein fiel das veränderte Hautkolorit und der reduzierte Allgemeinzustand auf. Die B l u t d r u c k m e s s u n g bei der ersten Konsultation der 53 Patienten ergab in 27 Fällen eine Normotonie und 26mal hypertone Werte gemäß der gegebenen Definition.

Eine H a r n w e g s i n f e k t i o n ließ sich bei der Erstuntersuchung durch keimfreien Urin bei 13 Fällen oder durch insignifikante Keimzahlen verunreinigten Urin in 11 oder durch

ein steriles Blasenpunktat bei 21 und damit bei insgesamt 45 Patienten ausschließen, während 5 Kranke ein infiziertes Blasenpunktat aufwiesen. Bei 3 Patienten, die im Terminalstadium kamen, war keine exakte bakteriologische Untersuchung möglich.

Die Ergebnisse der Leukozytenzählung im Urin zeigt Tabelle 5.

Leukozytenausscheidung (Mio/24 Stunden)	Anzahl der Patienten () = davon infiziert	
	absolut	Prozent
< 5	14 (2)	28
5 - 20	14 (2)	28
21 - 50	6	12
51 - 100	5	10
101 -1000	8 (1)	16
>1000	3	6
insgesamt:	50	100
fehlende Befunde: 3 Patienten		

Tabelle 5: Leukozyturie bei der Erstuntersuchung

Es ist ersichtlich, daß bei der Erstuntersuchung bei 50 Patienten 36mal eine pathologische Leukozytenausscheidung zu finden war, und zwar 33mal ohne Harnwegsinfektion.

Einen Überblick über die Erythrozytenausscheidung im Urin gibt die Tabelle 6.

Erythrozyturie (Mio/24 Stunden)	Anzahl der Patienten	
	absolut	Prozent
< 3	28	56
3 - 20	17	34
21 - 50	2	4
51 - 100	1	2
101 - 1000	1	2
> 1000	1	2
insgesamt:	50	100
keine Befunde: 3 Patienten		

Tabelle 6: Erythrozyturie bei der Erstuntersuchung

Die quantitativ erfaßte Eiweißausscheidung zeigt nachstehende

Tabelle 7:

Proteinurie g/24 Stunden	Anzahl der Patienten	
	absolut	Prozent
< 0,3	22	44
0,4 - 1,0	19	38
1,1 - 2,0	4	8
> 2,0	5	10
insgesamt:	50	100
keine Befunde: 3 Patienten		

Tabelle 7: Proteinurie bei der Erstuntersuchung

Der Grad der Nierenfunktionseinschränkung des untersuchten Krankengutes gemessen an den Plasmakreatininspiegeln läßt sich aus folgender Graphik ablesen. So ist zu ersehen, daß bei einem Großteil der Patienten die Diagnose erst im Terminalstadium gestellt wurde.

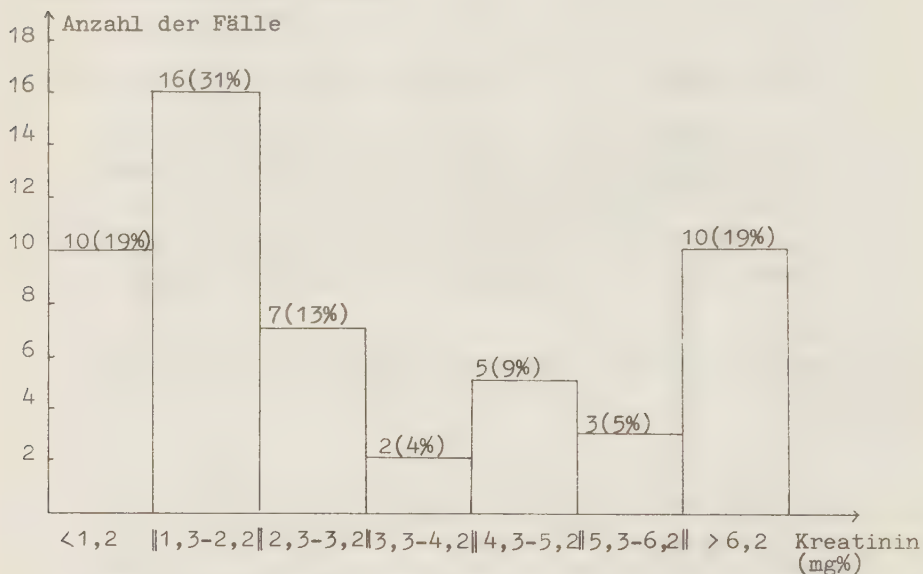


Abbildung 2: Plasmakreatininwerte bei der Diagnosestellung

Insbesondere bei den 12 Fällen, bei denen ein noch normaler Kreatininwert im Serum vorlag, aber dennoch aufgrund der Anamnese oder anderer Befunde eine Nierenschädigung anzunehmen war, wurde die 51-Cr-EDTA-Clearance bestimmt. Aber auch bei den meisten Patienten mit höherem Kreatininspiegel wurde die glomeruläre Filtration gemessen. (Als "normal" wurde ein Plasmakreatininspiegel bis einschließlich 1,3 mg% bezeichnet.)

Clearance (ml/min·1,73 m ²)	Anzahl der Patienten	
	absolut	Prozent
90 - 60	12	34
60 - 30	7	20
30 - 10	12	34
< 10	4	12
insgesamt:	35	100
fehlende Werte: 18 Patienten		

Tabelle 8: 51-Cr-EDTA-Clearance

Unter den 12 Patienten mit einem Glomerulumfiltrat über 60 ml/min·1,73 m² fanden sich nur 2 mit hypertonen Blutdruckwerten, während 24 von 41 mit einem niedrigeren Glomerulumfiltrat einen erhöhten Blutdruck aufwiesen.

Prüft man den Grad der Nierenfunktionseinschränkung in Abhängigkeit von der konsumierten Phenacetinjahresmenge, so läßt sich ein linearer Zusammenhang wahrscheinlich machen ($p < 0,025$). Ist auch die Korrelation nicht sehr eng, so ist doch mit steigender Phenacetinjahresmenge eine stärkere Nierenschädigung zu erwarten. In Abbildung 3 ist die gefundene Beziehung dargestellt.

Die Gleichung lautet:

Plasmakreatinin

$$= 0,0054 (\pm 0,0022) \text{ Phenacetinjahresmenge } \pm 2,336 (\pm 0,926)$$

$$R = 0,334 \quad P < 0,025 \quad N = 49 \text{ Wertepaare}$$

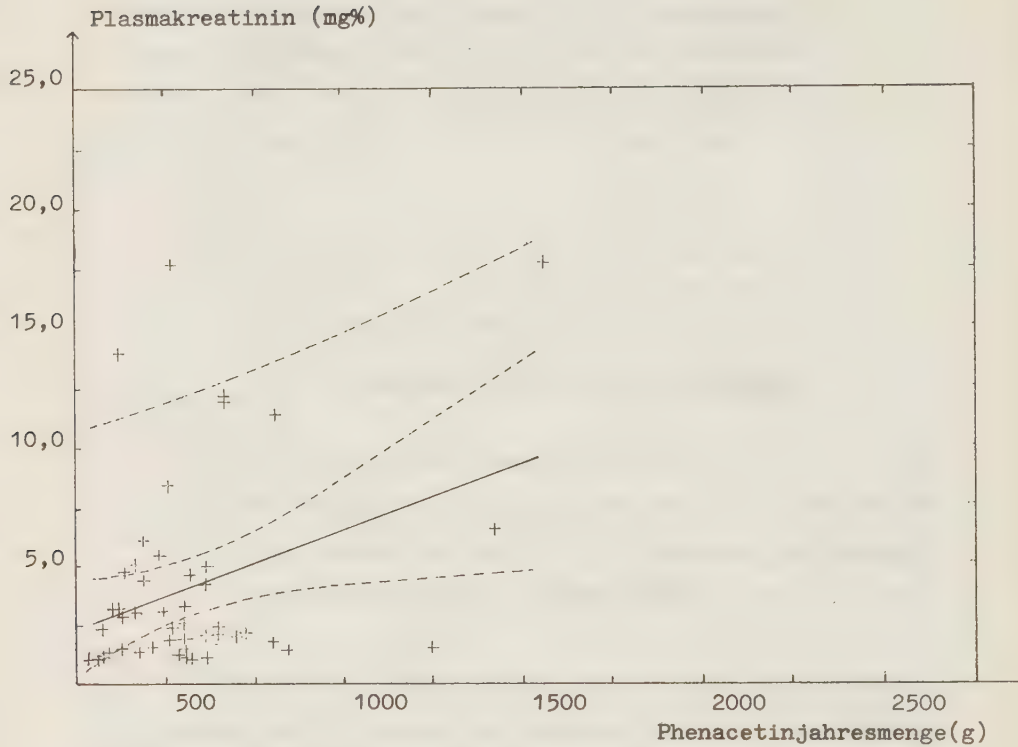
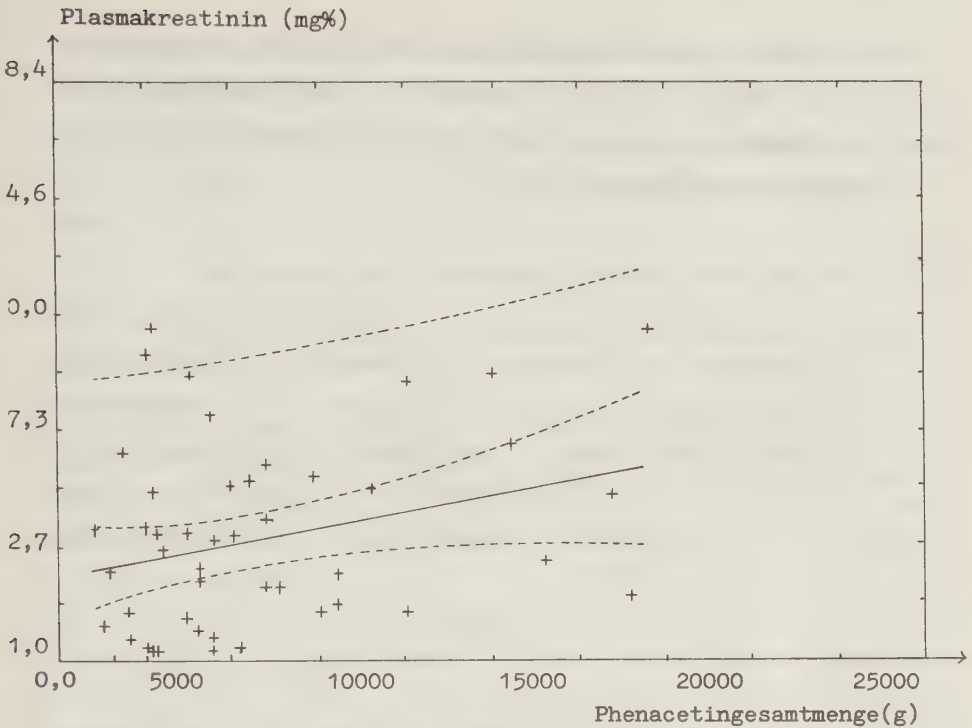


Abbildung 3: Plasmakreatininwerte bei der Erstuntersuchung in
Abhängigkeit von der eingenommenen Phenacetinjah-
resmenge
(-----= Vertrauens- und Toleranzgrenzen zur
Regression)

Die Beziehung zwischen eingenommener Phenacetingesamtmenge und dem Grad der Niereninsuffizienz bei Diagnosestellung läßt sich als Potenzfunktion darstellen (Abbildung 4).



$R = 0,284$ $P < 0,05$ $N = 49$ Wertepaare

Abbildung 4: Kreatininwerte im Serum als Funktion der konsumierten Phenacetingesamtmenge (-----= Vertrauens- und Toleranzgrenzen zur Regression)

Die Röntgenbefunde der Nieren von 43 Patienten gaben scheinbar nur wenig Hinweise auf das Vorliegen einer Phenacetinniere. Die Diagnose "Pyelonephritis" wurde bei 39 Fällen mit beurteilbarem Nierenbeckenkelchsystem 25mal gestellt, während in 14 Fällen keine Veränderungen oder Deformierungen beschrieben wurden. Bei 6 Patienten mit einer 51-Cr-EDTA-Clearance zwischen $60 - 90 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ war das Urogramm unauffällig. Papillennekrosen konnten sicher bei insgesamt 7 Fällen nachgewiesen werden, in 4 Fällen waren sie fraglich vorhanden. Von den

7 Patienten mit röntgenologisch diagnostizierten Papillennekrosen gaben 3 Patienten in der Anamnese sowohl Nierenkoliken als auch eine Makrohämaturie an. In der Mehrzahl der Fälle fanden sich Randkontureinziehungen.

Eine Übersicht über die Röntgenbefunde gibt Tabelle 9:

	Diagnose "Pyelonephr."		Papillen- nekrosen		Symmetrie		Randkontur- einziehungen	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
ja	25	58	7 (2)	16	21	49	24	56
nein	14	33	28	65	20	47	16	37
zu flaue Aus- scheid.	4	9	4	9,5	2	4	3	7
Befund fragl.			4 (2)	9,5				
insges.: 43	43	100	43	100	43	100	43	100

Die Zahlen in Klammern bedeuten verkalkte Papillennekrosen.

Tabelle 9: Übersicht der Röntgenbefunde

Als Parameter für den Anämisierungsgrad wurden die Erythrozytenzahlen ausgewertet. Einen Erythrozytenwert unter $4,7 \text{ Mio/mm}^3$ Blut wiesen 42 Patienten des untersuchten Kollektivs auf, bei 11 Kranken lagen die Werte bei der genannten Zahl oder darüber. Die Beziehung Erythrozytenzahl/Plasmakreatinin läßt sich durch eine Potenzfunktion darstellen.

Die Symptomatologie bei der Erstuntersuchung wird durch folgende Befunde charakterisiert, wenn ein Phenacetinkonsum von mindestens 1 kg und eine Nierenfunktionseinschränkung (Glomerulumfiltrat) unter 90 ml/min. $1,73 \text{ m}^2$ oder Plasmakreatinin über 1,2 mg%) vorliegt:

Anämie (Ery $< 4,7 \text{ Mio/mm}^3$)	42 (von 53)	79%
Leukurie über 5 Mio/24 Stunden	36 (von 50)	72%
Röntgendiagnose "Pyelonephritis"	25 (von 39)	64%
Proteinurie über 0,3 g/24 Stunden	28 (von 50)	56%
Hypertonie (RR über 90 bzw. 150 mm Hg)	26 (von 53)	49%
Erythrozyturie über 3 Mio/24 Stunden	22 (von 50)	44%
Koliken in der Anamnese	19 (von 51)	43%
Papillennekrosen (sicher und fraglich)	11 (von 39)	28%
Infiziertes Blasenpunktat	5 (von 50)	10%

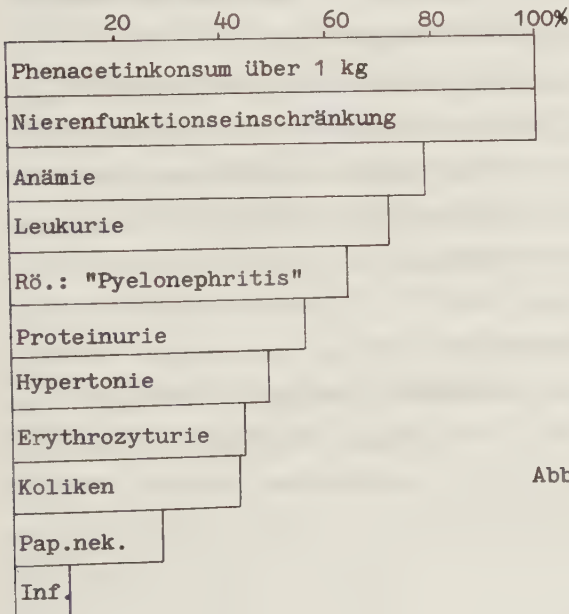


Abb. 5: Phenacetinniere

Häufigkeit der Symptom
bei der Erstunter-
suchung

2. Verlaufsbeobachtung

Von dem untersuchten Kollektiv sind inzwischen 14 Patienten verstorben, 3 in das chronische Dialyseprogramm aufgenommen worden.

Bei 41 Patienten war eine Verlaufsbeobachtung von mindestens 3 Monaten Dauer möglich. Maximal betrug die Beobachtungszeit 42 Monate, im Durchschnitt lag sie bei 16,5 Monaten. Die Kontrolluntersuchungen wurden nicht bei allen Patienten gleich häufig durchgeführt, vielmehr wurde die Untersuchungsfrequenz der Schwere der Erkrankung angepaßt.

Die Verschlimmerung, Erhaltung oder Verbesserung der Nierenfunktion wurde nach der Veränderungstendenz der Plasmakreatininwerte beurteilt. Da diese Werte ausreichend mit den Glomerulumfiltratwerten korrelieren, wurde der Übersichtlichkeit halber für die Klasseneinteilung der Nierenfunktionseinschränkung die den Kreatininwerten entsprechenden Clearancewerte eingesetzt, falls diese fehlten. Die Umrechnung erfolgte nach den von Höffler et al. (1972) erarbeiteten Daten.

Dabei entspricht ein Plasmakreatinin von

>5,8 mg% einer $51\text{-Cr-EDTA-Clearance} < 10 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$

5,8 - 2,2 mg% einer " zwischen $10 - 30 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$

<2,2 mg% einer Clearance $> 30 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$

Ein unverändertes Verhalten des Kreatininwertes konnte während der Beobachtungszeit in 21 Fällen registriert werden, in 16 Fällen hingegen fand sich eine steigende, in 2 eine fallende Tendenz und bei 2 Patienten war wegen seltener Kontrolluntersuchungen keine klare Beurteilung möglich.

Der klinische Verlauf nach Absetzen der phenacetinhaltigen Analgetika dürfte sicherlich durch folgende Faktoren beeinflusst werden:

1. durch die Höhe des Blutdruckes
2. durch eventuell vorliegende Harnwegsinfektionen
3. durch den Grad der Nierenfunktionseinschränkung bei der Diagnosestellung

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren zeichnete sich folgendes Bild ab:

Bei der Mehrzahl der Fälle konnte eine Hypertonie nachgewiesen werden. Diese war unterschiedlich häufig je nach Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Bei der Erstuntersuchung betrug der Anteil der Hypertoniker 49% (26 von 53). Demgegenüber waren während der Verlaufsbeobachtung 68% (28 von 41) der Patienten als Hypertoniker zu klassifizieren. Die Abhängigkeit des Hypertonus vom Grad der Funktionseinbuße zeigt Tabelle 11. So finden sich in der normotonen Gruppe keine Patienten mit einer Clearance unter $10 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$. Der Anteil der Patienten mit einer Clearance über $30 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ betrug in der Gruppe der Hypertoniker nur 35,6 % (10 von 28) und bei dem Kollektiv der Normotoniker 61,5 % (8 von 13).

		B l u t d r u c k					
		Hypertonus		Normotonus		insgesamt	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
Glomerulum-	> 30	10	56	8	44	18	100
filtrat	30 - 10	11	69	5	31	16	100
51-Cr-EDTA	< 10	7	100	-	-	7	100
ml/min·1,73m ²							
insgesamt:		28		13		41	

Tabelle 11: Nierenfunktion und Blutdruck bei 41 Patienten mit Phenacetinniere während der Verlaufsbeobachtung

Eine I n f e k t i o n konnte in der Kontrollperiode durch Blasenpunktion bei insgesamt 18 Patienten nachgewiesen werden. Sie war in 7 Fällen nur kurz und in 11 Fällen rezidivierend vorhanden. Bei 22 Patienten blieb der Urin steril. Von einer Dialysepatientin liegen keine Befunde vor.

Die Harnwegsinfektionen waren gekennzeichnet durch ihre gute B e h a n d e l b a r k e i t. Von den 18 Infizierten sprachen 10 rasch auf die Behandlung an, 5 mäßig und nur 2 Fälle schlecht. Ein Fall war nicht sicher zu beurteilen.

Die schon beim Erstbefund erwähnte pathologische Zellausscheidung war noch häufiger während der Verlaufskontrolle zu finden. Die "sterile" Leukurie war in 38 von 39 Fällen das typischste Phänomen. Die erhöhte Leukozytenausscheidung persistierte in 29 von 37 in dieser Hinsicht beurteilbaren Fällen während der Beobachtungszeit.

Um herauszufinden, ob die Leukozytenausscheidung einen Hinweis auf die Aktivität des Prozesses geben kann, wurde das Ausmaß der Leukurie in Beziehung zum Krankheitsverlauf untersucht. Als schwere Leukozyturie wurde eine Zellausscheidung von mindestens 50 Mio/24 Stunden bezeichnet. Diese Beziehung konnte bei insgesamt 37 Kranken geprüft werden. Es ließ sich kein eindeutiger Trend ablesen (Tabelle 12).

Leukurie als Maßstab der Aktivität des Prozesses	Progression	keine Progression
keine schwere Leukurie < 50 Mio	3	11
schwere Leukurie > 50 Mio	10	13
Patientenzahl insgesamt:	13	24

Tabelle 12: Leukurie als Maßstab der Aktivität des Prozesses

Eine i n t e r m i t t i e r e n d e E r y t h r o z y t u r i e konnte in 30 von 39 in dieser Hinsicht beurteilbaren Fällen während der Verlaufsbeobachtung nachgewiesen werden.

Die quantitative Erfassung der Eiweißausscheidung ergab, daß nur 6 von 39 (15,4%) untersuchten Fällen bei den Kontrolluntersuchungen nie eine Proteinurie über 0,3 g/24 Stunden aufzuweisen hatten. Im Gegensatz dazu fehlte bei der Erstuntersuchung eine derartige Proteinurie bei 22 von 50 (44%) Patienten.

Die Abhängigkeit der Krankheitsentwicklung vom Grad der Niereninsuffizienz bei Diagnosestellung ist der Tabelle 13 zu entnehmen.

51-Cr-EDTA-Clearance ml/min · 1,73 m ²	Stillstand	Progression
	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten
> 30	16	2
30 - 10	7	5
< 10	1	9
1 Fall nicht beurteilbar		

Tabelle 13: Nierenfunktionseinschränkung bei Diagnosestellung und Krankheitsverlauf

Die Beeinflussung des Verlaufs durch Infektion und Hypertonie gibt folgende Aufstellung:

Progression bei Infektion	2 (von 18 Infizierten)
Progression bei Hypertonie	10 (von 28 Hypertonikern)
Progression bei Infektion und Hypertonie	4 (von 10 Patienten mit Infektion und Hypertonie)
Progression bei Fehlen von Infektion und Hypertonie	1 (von 4 Patienten ohne Infektion und Hypertonie)
keine Progression	22 (von insgesamt 41 Patienten)
2 Fälle waren nicht sicher zu beurteilen	

Bei 4 Verstorbenen wurde eine Sektion durchgeführt. Die pathologisch-anatomische Diagnose stimmte in allen diesen Fällen mit der klinischen Diagnose überein. Die Nephritis wurde als chronisch-interstitiell, diffus sklerosierend beschrieben. Es fanden sich bei allen Fällen Papillennekrosen, in 2 Fällen zeigte sich eine Begleitpyelonephritis. Die Nieren der Verstorbenen waren sämtlich durch eine Schrumpfung charakterisiert.

Abbildung 6 demonstriert die typischen Befunde bei der Verlaufsbeobachtung von 41 Phenacetinnieren-Kranken.

"sterile" Leukurie	38 (von 39)	97%
Proteinurie	33 (von 39)	85%
intermitt. Erythrozyturie	30 (von 39)	77%
Hypertonie	28 (von 41)	68%
Infektion	19 (von 41)	46%

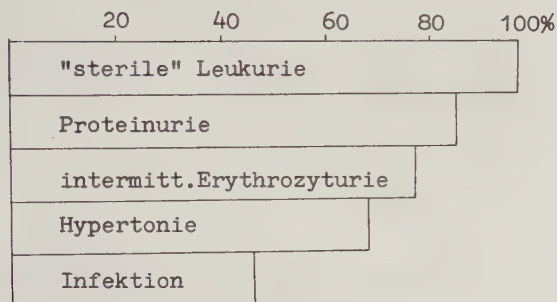


Abb.6: Phenacetinniere -

Häufigkeit der typischen Charakteristika bei der Verlaufskontrolle von 41 Patienten, die bei der Diagnosestellung alle mindestens 1 kg Phenacetin konsumiert hatten und eine Nierenfunktions-einschränkung aufwiesen.

Die Abbildungen 7, 8a und b sowie 9 demonstrieren das pathologisch-anatomische Bild der Phenacetinniere.



Abbildung 7:

Phenacetinniere:

Bevorzugte Beteiligung der Markkegel am Gesamtprozeß, deutliche
Demarkierung im Rinden-Markgebiet

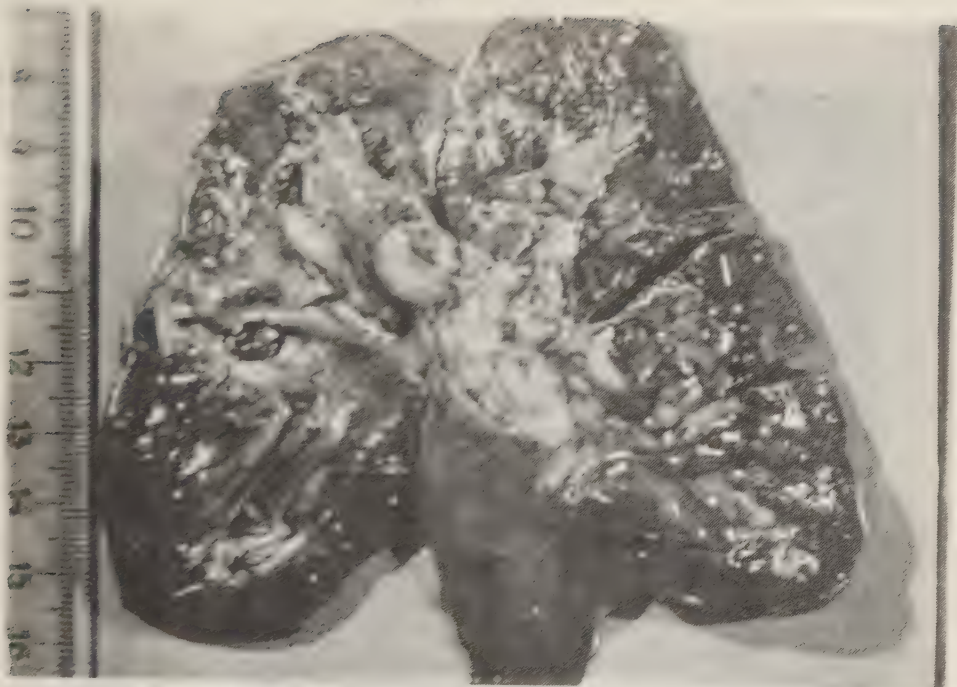


Abbildung 2a und b:
Papillennekrosen der Nieren nach langgehender Phenacetineinnahme



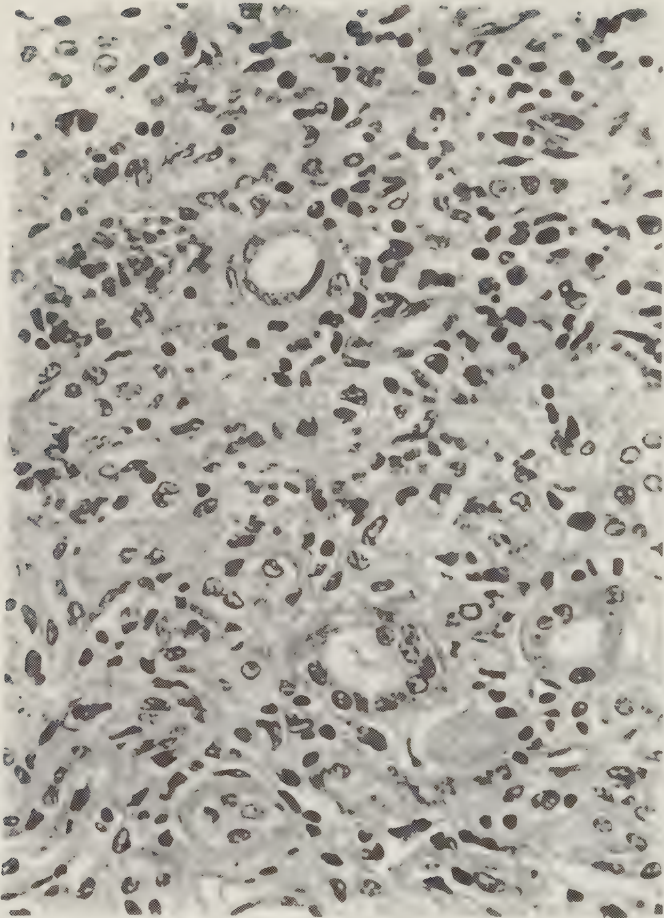


Abbildung 9:

Phenacetinniere:

Diffuse chronische Entzündung mit Sklerosierung
des Niereninterstitiums

Die Phenacetinnieren-Präparate stammen aus dem Pathologisch-
Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H. Bredt)

IV. Diskussion der Ergebnisse

1. Befunde der Erstuntersuchung -----

Bei Übersicht über die Untersuchungsergebnisse bei 53 Patienten zeigt sich, daß die Diagnose "Phenacetinniere" überwiegend bei Frauen im mittleren Lebensalter zu stellen ist. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben anderer Autoren überein (Dubach 1971, Gsell et al. 1961, Hengstmann 1966, Kessel 1964, Larsen et al. 1959, Nitzsche et al. 1970, Strauss et al. 1971). Der uninformierte Patient, der an chronischen Schmerzen leidet, greift zur Selbsthilfe und setzt - wie dies wiederholt in Diskussionen mit den Patienten zu erfahren war - Rezeptfreiheit gleich Gefahrlosigkeit. Da sich in den Beipackzetteln erst neuerdings Warnungen bezüglich eines nephrotoxischen Effektes des Phenacetins bei langgehender Einnahme befinden, kann der Irrtum dem Patienten nicht angelastet werden. Da auch Dolviran[®], ein wegen seines Codeingehaltes rezeptpflichtiges Mischanalgetikum häufig als bevorzugtes Schmerzmittel angegeben wurde, muß jedoch auch daran gezweifelt werden, daß die Einführung einer Rezeptpflicht die Phenacetinniere absolut vermeiden könnte. Jedenfalls muß die Einführung der Rezeptpflicht von Phenacetin als erster Schritt unbedingt gefordert werden, da der Selbstbehandlung des Patienten mit dieser Substanz ein Riegel vorgeschoben werden muß. Darüberhinaus darf bezweifelt werden, ob Phenacetin als Schmerzmittel heute wirklich noch benötigt wird. Interessant ist die Beobachtung, daß die untersuchten Patienten - wie mehrfache Befragung ergab - die Herausnahme des Phenacetins aus den Spalt[®]-Tabletten 1965

nicht bemerkten. Weiterhin ist eine eindeutige Aufklärung der Ärzte und eine klare Aussage auf dem Beipackzettel phenacetinhaltiger Tabletten zu fordern. Im rezeptfreien Handverkauf sollte der Patient, der sich nun einmal behandeln möchte, auf Acetylsalicylsäure ausweichen. In den Vereinigten Staaten wird diese Substanz in solchen Mengen konsumiert, daß die Unschädlichkeit, insbesondere auch die fehlende Nephrotoxizität dieser Substanz sozusagen im "Massenexperiment" nachgewiesen ist.

Als Ursache der langjährigen Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika dominieren die klassische Migräne und Kopfschmerzen anderer Genese. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (Gault et al. 1971, Hultengren 1961, Lindeneg et al. 1959, Olafsson et al. 1966, Prescott 1966, Sarre et al. 1964, Wilson 1967). Daraus ergibt sich die Forderung, daß sowohl die klassische Migräne als auch allgemein gehaltene Klagen über Kopfschmerzen ernst genommen werden müssen und Anlaß zu sorgfältiger Diagnose und Therapie sein sollten. Dies gilt insbesondere für die Migräne, die durch eine energische Dauertherapie in bis zu 70% erfolgreich behandelt werden kann. Das Überwiegen der Frauen ist offenbar mitbedingt durch das häufigere Vorkommen der Migräne beim weiblichen Geschlecht.

Bei genauer anamnestischer Befragung gab mehr als ein Drittel der Patienten Hinweise, die auf Papillennekrosen hinwiesen (Koliken, Makrohämaturie). Es scheint also sinnvoll, nach

diesen Symptomen sehr eindringlich und wiederholt zu fragen. Typisch für die Kolik des Phenacetinnierenkranken ist, daß kein Stein "geboren" wurde. Man sollte somit bei jeder Kolik, die nicht durch einen Steinabgang beendet wurde, an die Möglichkeit eines Phenacetinabusus und einer Papillennekrose denken. Dieser Zusammenhang ist offenbar vielen Ärzten nicht bekannt, da die genannten Symptome bei der Mehrzahl der Patienten von den zuvor behandelnden Ärzten nicht auf eine Phenacetinniere bezogen wurden. Die Tatsache, daß die Diagnose "Phenacetinniere" bis auf wenige Ausnahmen, bei denen zuvor der Verdacht geäußert wurde, erst von den nephrologisch tätigen Ärzten der Medizinischen Universitätsklinik gestellt wurde, dürfte verschiedene Ursachen haben. In erster Linie dürfte dafür verantwortlich sein, daß die Diagnose "Phenacetinniere" nicht zum Diagnosenschatz der Ärzte ganz allgemein gehört. Aus diesem Grunde dürfte dann auch eine unzureichende Medikamentenanamnese erhoben worden sein. Insbesondere dann, wenn ein Patient über chronische Schmerzzustände klagt, muß mit großer Hartnäckigkeit nach einer ebenso "chronischen" Analgetikaeinnahme gefahndet werden. Wichtig erscheint es, nach einem Schmerzmittelgebrauch allgemein zu fragen, sondern wie selbstverständlich die Art der gewöhnlich eingenommenen Schmerzmittel zu eruieren. Immer wieder lohnt es sich, jedem potentiell Nierenkranken die Frage zu stellen: "Was nehmen Sie für Kopfschmerztabletten ein?", so als ob man längst über den Konsum unterrichtet sei. Anhand der so erhaltenen Daten gelingt es, sich ein Bild über die konsumierte Phenacetingesamtmenge innerhalb eines bestimmten Zeitraumes zu verschaffen.

Über das klinische Bild der Phenacetinniere finden sich in der Literatur widersprechende Angaben. Die Einstufung unter dem Oberbegriff der Pyelonephritis (Heintz 1966, Reubi 1958 und 1960) erklärt sich dadurch, daß einige Symptome (röntgenmorphologische Veränderungen, Leukurie, Einschränkung der Nierenfunktion, Anämie) beiden Erkrankungen gemeinsam sind. Als wesentlicher Unterschied ist jedoch festzuhalten, daß die Phenacetinniere nur ausnahmsweise infiziert ist, während zur Definition der Pyelonephritis die Infektion, d.h. der Keimnachweis gehört. Diese Verwechslung der Pyelonephritis mit der Phenacetinniere geht so weit, daß sogar der Fragebogen der "European Dialysis and Transplantation Association" des Jahres 1973 nicht die Phenacetinniere als eigenständiges Krankheitsbild aufführt, sondern nur den Begriff der "medikamentös bedingten Pyelonephritis" verwendet. Bei Anwendung zeitgemäßer nephrologischer Untersuchungsmethoden ist es jedoch durchaus möglich, die Phenacetinniere durch typische klinische Symptome als nosologische Einheit von der Pyelonephritis abzugrenzen. Hierzu gehört in allererster Linie der Keimnachweis (Beeson 1967, Colombi 1961). Häufig wird die Nephritis nach Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika als anhyperton charakterisiert (Berning et al. 1968, Brod 1964, Hamburger 1969, Moeschlin 1957, Strauss et al. 1971). Beim untersuchten Krankengut wies etwa die Hälfte der Patienten bei der Erstuntersuchung hypertone Blutdruckwerte auf. Da die Definition des Hypertonus bei der Beschreibung der Symptomatologie dieser Nephropathie nicht einheitlich ist, lassen sich nur schwer Vergleiche ziehen. Eine wesentliche Aussagekraft hinsichtlich der Differentialdiagnose kann dem

Blutdruckwert jedoch nicht zukommen, zumal eine Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktion besteht. Dieser Trend war auch beim eigenen Krankengut zu erkennen.

Trotz der allgemein verbreiteten Auffassung, der Urinuntersuchung komme keine besondere Wertigkeit zu (Kessel 1964, Moeschlin 1957, Nitzsche und Bock 1970), lohnte es sich, die Urinbefunde mit verfeinerter Diagnostik zusammenzustellen. So konnte nur in 5 von 50 Fällen durch ein infiziertes Blasenpunktat mit Sicherheit eine Infektion nachgewiesen werden. Das bedeutet, es ist eine Abgrenzung gegen die Pyelonephritis schon weitgehend möglich, wenn durch die Untersuchungstechnik falsch positive bakteriologische Urinbefunde eliminiert werden. Die Diagnose "Pyelonephritis" wird häufig deswegen gestellt, weil keine exakte bakteriologische Untersuchung durchgeführt wird. Ebenso wesentlich ist die Erkenntnis, daß trotz der selten zu findenden positiven bakteriologischen Befunde im Urin die quantitativ erfaßte Leukozytenausscheidung/24 Stunden bei etwa drei Viertel der so untersuchten Patienten im pathologischen Bereich lag. Bei der Phenacetinniere spielt sich folglich im Gegensatz zur Pyelonephritis ein steriler Entzündungsprozeß ab.

Die pathologische Erythrozytenausscheidung, die bei der Erstuntersuchung nur in knapp der Hälfte der Fälle zu finden war, ist als ein wertvolles Symptom anzusehen. Hinter diesem Zeichen kann sich das Zugrundegehen von Papillen verbergen. Dieser Vorgang spielt sich nicht kontinuierlich ab, und so ist

die pathologische Erythrozyturie auch kein ständig vorhandenes Symptom sondern vielmehr intermittierend nachweisbar. In der Literatur sind keine Angaben über die Häufigkeit pathologischer Zellausscheidungen bei Patienten, die jahrelang Phenacetin einnahmen, zu finden, häufig jedoch Interpretationen von Sedimentbefunden, oft wird eine Mikrohämaturie angegeben (Berning et al. 1968, Hengstmann 1964, Gsell et al. 1957). Einen Mittelwert der ausgeschiedenen Erythrocytenzahlen anzugeben ist wenig sinnvoll, da die Werte außerordentlich wechseln können, denn je nach dem sich gerade abspielenden Prozeß reicht das Spektrum von der normalen Erythrozyturie bis hin zur Makrohämaturie. Bei Fehlen dieses Symptoms sind Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Nur bei etwa knapp der Hälfte der Fälle fand sich eine Eiweißausscheidung über 0,3 g/24 Stunden. Das Fehlen einer pathologischen Proteinurie schließt also eine Phenacetinniere nicht aus, während bei Vorhandensein dieses Symptoms nach weiteren Zeichen gefahndet werden muß.

Die geringen Beschwerden führen die Patienten meistens erst bei Bestehen einer erheblichen Funktionseinschränkung zum Arzt. Es sind jedoch auch durchaus Frühfälle zu erfassen, wenn man immer wieder nach einer Phenacetineinnahme fahndet und in jedem Zweifelsfalle eine sorgfältige nephrologische Diagnostik veranlaßt. Die Früherkennung ist aber, wie weiter unten gezeigt werden soll, besonders wichtig, da bei frühzeitiger Erfassung ein Fortschreiten der Erkrankung und der Tod in der Urämie verhindert werden kann. Bei Verdacht auf Phenacetinniere und normalem Plasmakreatinin ist dringend die Bestimmung des Glomerulumfiltrates

angezeigt. Im eigenen Untersuchungsgut konnten so 12 Fälle mit einer 51-Cr-EDTA-Clearance zwischen 60 und 90 ml/min $\cdot$ 1,73 m² frühzeitig diagnostiziert werden. Es kann also nicht die Auffassung geteilt werden, daß die Diagnose nicht im Frühstadium zu stellen ist (Berning et al. 1968, Heintz 1966). Leider kamen erst drei Viertel der Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit einer Reduktion des Glomerulumfiltrates um über die Hälfte der Norm zur Beobachtung.

Bei 42 von 53 Patienten fand sich bei der Erstuntersuchung eine Anämie. Diese ist jedoch vom Grad der Nierenfunktionsschädigung abhängig, wie dies auch bei anderen Nierenerkrankungen der Fall ist (Höffler et al. 1970). Die verbreitete Ansicht, daß die Anämie ein besonderes Symptom der Phenacetinniere wäre (Gsell et al. 1957, Marti 1958, Miescher et al. 1958, Moeschlin 1957, Schaub et al. 1953, Wuhrmann et al. 1955), kann also nur insofern bestätigt werden, als sich mit fortschreitender Niereninsuffizienz eine Anämie einstellt (Friis et al. 1960, Thiel et al. 1964). Eine über das Maß der Niereninsuffizienz hinausgehende Anämisierungstendenz (etwa durch Hämolyse oder Schädigung der blutbildenden Organe) kann somit nicht unterstellt werden. Auch andere blutchemische Veränderungen (Höhe des Harnstoffs, Standardbikarbonat, Elektrolyte, BSG u.a.) erklären sich beim Phenacetinnierenkranken allein aus der Niereninsuffizienz und erlauben z. B. gegenüber der Glomerulonephritis, der Pyelonephritis oder der Zystennierenkrankheit keine differentialdiagnostischen Schlüsse.

Röntgenologisch wurde in 25 von 39 Fällen eine "Pyelonephritis" beschrieben. Nur in wenigen Fällen machte der Röntgenologe auf Papillennekrosen aufmerksam. Da es der Kliniker von anderen Krankheitsfällen her gewöhnt ist, die röntgenologische Diagnose (z.B. Lungentuberkulose, Magencorpus) unreflektiert zu übernehmen, besteht in dieser Art der röntgenologischen Befundung eine Gefahr. Sie ließe sich ausräumen, indem die Befundbeschreibung geändert wird. Sie sollte in einer Deskription der gefundenen Veränderungen bestehen und mit der Beschreibung enden, daß Veränderungen vorlägen, wie sie bei Pyelonephritis oder Phenacetinniere zu beobachten sind. Nach den heutigen Kenntnissen kann der Röntgenologe weder die eine noch die andere Diagnose eindeutig stellen. Er kann die beiden Krankheitsbildern gemeinsame Röntgenmorphologie beschreiben und muß die Differentialdiagnose (die ganz wesentlich im Keimnachweis bzw. Nachweis der Sterilität besteht) dem Kliniker überlassen. Sieht der Röntgenologe deutliche Zeichen von Papillennekrosen oder evtl. multiplen Papillennekrosen, so sollte er den Kliniker in der Befundbeschreibung noch einmal extra darauf hinweisen, daß diese Veränderungen bei der Phenacetinniere zu beobachten sind.

Ein unauffälliges Urogramm schließt andererseits das Vorliegen einer Phenacetinniere mit deutlicher, wenn auch nicht hochgradiger Funktionseinschränkung nicht aus (Fairley et al. 1968, Heptinstall 1967). Dies konnte anhand einiger Fälle demonstriert werden. Erstaunlich ist, daß nur etwa die Hälfte der beurteilbaren Fälle einen symmetrischen Röntgenbefund zeigten. Da die schädigende Substanz, das Phenacetin, beide Nieren gleichmäßig, und zwar auf dem Blutwege erreichte, muß also der unter-

schiedliche Befall beider Nieren verwundern. Entsprechend den unterschiedlichen pathologisch-anatomischen Bildern der Pyelonephritis und der Phenacetinniere vermutet man in der Gruppe mit asymmetrischen Nierenbefunden häufiger Infektionen, die zu herdförmiger Destruktion führen, als in der Gruppe mit Seitengleichheit. Diese Erwartung erfüllte sich jedoch nicht.

2. Diskussion der Befunde bei der Verlaufsbeobachtung:

Während bei einmaliger Anamnese und Untersuchung zuweilen die Angaben und Symptome nicht so eindeutig sind, daß sie definitive Diagnose einer Phenacetinniere zulassen, so schält sich bei der Verlaufsbeobachtung das klinische Bild dieser Erkrankung zumeist sehr deutlich heraus.

Die insgesamt hohe Zahl der Verstorbenen und der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die in 3 Fällen eine Hämodialysebehandlung erforderlich machte, zeigt, daß es sich bei der Phenacetinniere um ein außerordentlich ernst zu nehmendes Krankheitsbild handelt. Für die Prognose ist es von entscheidender Bedeutung, ob die Beendigung des Phenacetingebrauchs tatsächlich zu einem Stillstand der Erkrankung führt. Die Tabelle 13 zeigt, daß eine Progredienz des Leidens, gemessen am Abfall des Glomerulumfiltrates oder am Anstieg des Plasmakreatinins bei Filtratwerten über 30 ml ungewöhnlich, bei Filtratwerten unter 30 bis 10 ml gewöhnlich und bei Filtratwerten unter 10 ml fast ausnahmslos erfolgt. Auch Grimlund (1963) und Kasanen (1967) konnten eine Abhängigkeit des Verlaufs vom Grad der Nierenfunktionsschädigung

aufzeigen. Offenbar geht also der Prozeß autonom und unabhängig von der weiteren Zufuhr phenacetinhaltiger Substanzen voran, vorausgesetzt, daß die Patienten tatsächlich kein Phenacetin weiter einnahmen. Dies kann jedoch behauptet werden, da alle Patienten sehr eindrücklich über die Ursache der Erkrankung aufgeklärt, ihnen phenacetinfreie Schmerztabletten angeboten wurden und sie bei jeder Beratung erneut vor der Einnahme phenacetinhaltiger Substanzen gewarnt wurden. Es stellte sich überdies in der Praxis nicht als schwierig heraus, die Patienten von ihren phenacetinhaltigen Tabletten fernzuhalten und die phenacetinfreien Analgetika und Mischanalgetika (Pyramidon[®], Aspirin[®], Optalidon[®] special u.ä.) wurden gern genommen und führten in der Regel zum gleichen Erfolg. Selbstverständlich spielte bei diesem Prozeß der Phenacetinentwöhnung eine Rolle, daß auf eine sorgfältige Migräne-Dauertherapie (zumeist mit Deseril[®] retard) großer Wert gelegt wurde. Zusammenfassend ist festzuhalten, daß bei einem Glomerulumfiltrat unter $30 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ in vielen Fällen das Leiden fortschreitet.

Es wurde versucht, Ursachen für diese Progression herauszufinden. Da bei stärkerem Grad der Niereninsuffizienz zumeist auch eine Hypertonie besteht, ist es schwierig, diesen Faktor für die Progredienz verantwortlich zu machen. Insgesamt kam es bei 10 von 28 hypertensiven Krankheitsfällen zu einer Progression. Nur 2 von insgesamt 18 Fällen, die (zeitweise) eine Infektion aufwiesen, zeigten eine Progression. Man gewinnt somit den Eindruck, als ob die Frage, ob ein Phenacetinnierenleiden weiter fortschreitet und zu weiter fortschreitender Niereninsuffizienz führt, stärker vom Grad der bereits vorliegenden Nierenfunktionsein-

schränkung als von anderen Faktoren, wie z.B. Hypertonie und Infektion abhängig ist. Natürlich sollte diese Beobachtung nicht zu einem therapeutischen Nihilismus führen, da allein die Hypertonie wegen anderer (extrarenaler) Faktoren behandlungsbedürftig ist. Auch die Infektion bedarf wegen der subjektiven Symptomatik einer energischen Behandlung.

Weiterhin wurde versucht, Maßstäbe dafür aufzuzeigen, ob ein Phenacetinnierenleiden weiter fortschreiten wird oder vielmehr stehenbleibt. Es läge nahe, als einen solchen Maßstab die Leukurie heranzuziehen, da sie ja direkt durch den Entzündungsprozeß bedingt sein dürfte. Tabelle 12 zeigt jedoch, daß beide Möglichkeiten, nämlich Vorhandensein oder Fehlen einer schweren Leukurie bei Progression und Stillstand beobachtet werden können. Somit erlaubt die Beobachtung einer "schweren Leukurie" (> 50 Mil/die) nicht die Stellung einer schlechten Prognose. Das Fehlen einer schweren Leukurie" geht zwar häufiger mit einem Stillstand des Leidens einher, erlaubt aber nicht die Aussage, der Prozeß sei zum Stillstand gekommen. Zusammenfassend muß aber gesagt werden, daß die Leukurie als prognostisches Kriterium nur sehr begrenzten Wert hat. Während bei der Erstuntersuchung die Symptomatologie nicht immer eindeutig ausgeprägt war, so führte die Verlaufsbeobachtung oft zur Diagnose. So fand sich bei 39 beurteilbaren Patienten nur in einem Fall nicht das Symptom der "sterilen" Leukurie. Dieses Symptom ist so typisch, daß bei jedem Patienten mit diesem Symptom hartnäckig immer wieder die Frage nach Phenacetinkonsum zu stellen ist. Tatsächlich führte erst dieses Leitsymptom "sterile" Leukurie in einer Reihe von Fällen zur Diagnose.

Bei der Verlaufsbeobachtung konnte man in 8 von 37 beurteilbaren Fällen ein Verschwinden der Leukurie beobachten. In der Mehrzahl der Fälle persistierte die Leukurie, d.h. es ist einiger Anhalt dafür gegeben, daß der Prozeß auch nach Phenacetinentzug weiter fortschreitet.

Auch die intermittierende Erythrozyturie ist ein häufiges Symptom, das in drei Viertel der Fälle zu beobachten war. Liegt die Kombination einer "sterilen" Leukurie mit einer intermittierenden Erythrozyturie vor, d.h. wurden beide Befunde wiederholt beobachtet, so kann die Diagnose einer Phenacetinniere mit großer Sicherheit gestellt werden.

Aus den vorliegenden Untersuchungen können demnach folgende wichtigen Schlüsse abgeleitet werden:

- 1) Bei der Phenacetinniere handelt es sich um eine schwerwiegende gefährliche Erkrankung, die in einem hohen Prozentsatz der Fälle zum Tode oder chronischem Nierensiechtum führt.
- 2) Rund die Hälfte der Phenacetinnierenkranken sind Frauen, die an einer klassischen Migräne leiden. Eine sorgfältige Behandlung der Migräne stellt somit eine Prophylaxe der Phenacetinnierenerkrankung dar.
- 3) Auch allgemein gehaltene Klagen über Kopfschmerzen müssen ernstgenommen werden. Eine Selbstbehandlung des Patienten muß vermieden werden.

- 4) Die Mehrzahl der Phenacetinnierenleiden entstand durch rezeptfreie phenacetinhaltige Analgetika-Kombinationen. Diese Gefahrenquelle für die öffentliche Gesundheit mußte durch die Einführung der Rezeptpflicht von Phenacetin verschlossen werden.
- 5) Da auch eine Minderzahl von Kranken ihre Phenacetinnieren-erkrankung durch die Einnahme rezeptpflichtiger Substanzen bekam, ist eine intensive Aufklärung der Ärzteschaft zu fordern. Für die langgehende analgetische Behandlung müssen harmlosere Schmerzmittel, wie z.B. Acetylsalicylsäure o.ä. empfohlen werden.
- 6) Die Phenacetinnierenkrankheit ist als klinische, nosologische Einheit von der Pyelonephritis abzugrenzen durch
 - a) die wiederholt nachgewiesene Leukurie bei Fehlen einer Bakteriurie,
 - b) den Nachweis einer intermittierenden Erythrozyturie.
- 7) Das röntgen-morphologische Bild der Pyelonephritis und Phenacetinniere ist so ähnlich, daß eine Differenzierung für den Röntgenologen zumeist unmöglich ist. Er sollte sich daher bei seinen Befunden auf die Formulierung "Veränderungen wie bei Pyelonephritis oder Phenacetinniere" beschränken und keine der beiden Diagnosen nennen.
- 8) Die Mehrzahl der Phenacetinnierenkranken hat einen sterilen Harntrakt, dennoch werden noch häufig - zumeist leicht behandelbare - Infektionen beobachtet.

- 9) Auch bei Fortnahme des Phenacetins persistiert in der Mehrzahl der Fälle die Leukocyturie, so daß angenommen werden kann, daß der Prozeß auch bei Phenacetinkarenz fortschreitet.
- 10) Die Frage, ob eine bestehende Nierenfunktionseinschränkung fortschreitet, d.h. ob weitere Nephronen zugrunde gehen oder nicht, hängt im wesentlichen vom Stadium der Erkrankung ab: Je geringer das Glomerulumfiltrat ist, umso größer ist die Chance der Progredienz.
- 11) Da im fortgeschrittenen Stadium die Krankheit unbeeinflußbar abläuft, ist eine Früherkennung dringend zu fordern. Diese ist nur bei Anwendung sorgfältiger nephrologischer Untersuchungsmethoden (Bestimmung des Glomerulumfiltrates, quantitative Erfassung der Zellausscheidung, Blasenpunktion, Röntgen-Morphologie) möglich.

V. Zusammenfassung:

In den Jahren 1969-72 wurde in der I. Medizinischen Klinik Mainz die Diagnose "Phenacetinniere" bei 43 Frauen und 10 Männern gestellt. Während 12 Patienten nur kurzfristig betreut wurden, war bei 41 eine Verlaufsbeobachtung über 3-42 Monate möglich. Am Ende der Beobachtungszeit waren von dem untersuchten Kollektiv 14 Patienten verstorben, 3 wurden dauerdialysiert. Die Diagnose wurde nur nach einem minimalen Phenacetinkonsum von 1 kg und einer Nierenfunktionseinschränkung gestellt. Als Ursache der Analgetika-Einnahme wurde von etwa der Hälfte der Kranken eine Migräne angegeben. Die Konsumdauer betrug durchschnittlich 19,9 Jahre, die eingenommene Phenacetinmenge 5,8 kg. Das Durchschnittsalter lag bei Diagnosestellung bei 48,8 Jahren. Nierenkoliken waren bei 19 von 51 (43%) Patienten zu finden, eine Makrohämaturie bei 8 Kranken (16%). Bei 12 Untersuchten (23%) war der Kreatininwert normal, die 51-Cr-EDTA-Clearance schwankte bei diesen zwischen 60 und 90 ml/min. $1,73 \text{ m}^2$. 26 der 53 (49%) beobachteten Patienten hatten bei der Erstuntersuchung hypertone Blutdruckwerte. Ein infiziertes Blasenpunktat wiesen nur 5 von 50 (10%) Patienten bei der Erstuntersuchung auf. Eine pathologische Leukozyturie fand sich bei 36 von 50 Kranken (72%), eine Erythrozyturie von über 3 Mio/24 Std. bei 22 von 50 (44%), eine Proteinurie über 0,3 g/24 Std. bei 28 von 50 (56%). 42 von 53 (79%) Patienten zeigten eine Anämie. Bei der Röntgenuntersuchung wurde in 25 von 39 (64%) auswertbaren Befunden die Diagnose "Pyelonephritis" gestellt. Papillennekrosen konnten sicher in 7 und fraglich in 4 Fällen (insgesamt 28%) nachgewiesen werden.

Während der Verlaufsbeobachtung hatten 28 von 41 (68%) Patienten hypertone Blutdruckwerte. Eine Harnwegsinfektion trat bei 18 von 40 (45%) Fällen auf. Bei fast allen Fällen bestand eine pathologische Leukozyturie bei Fehlen einer Infektion. Die Leukozyturie persistierte bei 29 von 37 Fällen (78%). Der Leukozytenausscheidung kommt keine eindeutige prognostische Bedeutung zu. Eine intermittierende Erythrozyturie hatten 30 von 39 Patienten (77%), eine pathologische Proteinurie lag bei 33 von 39 Untersuchten (85%) vor. Während durch Behandlung bei Patienten mit Filtratwerten über 30 ml gewöhnlich ein Stillstand der Nierenerkrankung zu erreichen war, ließ sich eine Progression bei Filtratwerten zwischen 30 und 10 ml nur selten und bei einem Filtrat darunter fast nie verhindern. Wie die Progredienz trat auch die Hypertonie bei fortschreitender Funktionseinschränkung immer häufiger auf.

Bei Anwendung zeitgemäßer nephrologischer Untersuchungsmethoden ist es durchaus möglich, die Phenacetinniere durch typische klinische Symptome als nosologische Einheit von anderen Nierenerkrankungen abzugrenzen.

Literaturverzeichnis

1. Abrahams, C., Rubenstein, A.H., Levin, N.W., Wunderlich, U.
"Experimentally Induced Analgesic Nephritis in Rats"
Archs. Path. 78, 222 (1964)
2. Abrahams, C., Levin, N.W., Gecelter, L., Rubenstein, A.H.
"The Diagnosis of Analgesic Nephropathy by Renal Biopsy"
Med. Proc. 13, 501 (1967)
3. Abrahams, C., Levin, N.W.
"Experimentally Induced Analgesic Nephropathie"
Med. Proc. 13, 506 (1967)
4. Angervall, L., Lehmann, L., Bengtsson, U.
"The Renal Concentrating Capacity in Albino Rats after
Long-term Consumption of Phenacetin, NAPA (N-Acetyl-p-
Aminophenol) and Acetylsalicylic Acid"
Acta med. scand. 175, 155 (1964)
5. Angervall, L., Lehmann, L., Lincoln, K.
"Induction of Interstitiell Nephritis in Rats fed Phenacetin
and NAPA (N-Acetyl-p-Aminophenol)"
Act. path. microbiol. Scand. 54, 274 (1962)
6. Ask-Upmark, E.
"Migraine as a deadly Disease"
Brit. med. J. II, 823 (1960)
7. Battegay, R.
"Individuelle und soziale Ursachen, Prognose und Prophylaxe
der Sucht mit Analgetica"
Schweiz. med. Wschr. 4, 89 (1958)
8. Beeson, P.B.
"Urinary Tract Infection and Pyelonephritis" in:
Renal Disease
Hrsg. D. Black, S. 298 (Oxford u. Edinburgh 1967)
9. Bengtsson, U.
"A Comparative Study of Chronic Non-Obstructive Pyelo-
nephritis and Renal Papillary Necrosis"
Act. med. scand. Suppl. 388 (1962)
10. Bengtsson, U., Hood, B.
"Abuse of Phenacetin-Containing Analgesics and
Renal Damage" in
"Progress in Pyelonephritis" S. 297
Hrsg. E.H. Kass, Philadelphia (1965)
11. Bengtsson, U.
"Phenacetin"
Lancet 264 (1969)
12. Bengtsson, U.
"Analgesic Nephropathy - Chronic Pyelonephritis"
3rd Int. Congr. Nephrol. 2, 291, Basel/New York (1967)

13. Bengtsson, U., Angervall, L., Ekman, H., Lehmann, L.
"Transitional Cell Tumors of the Renal Pelvis in Analgesic Abusers"
Scand. J. Urol. Nephrol. 2, 145 (1968)
14. Berning, H., Thiele, K.G.
"Die chronische interstitielle Nephritis"
in "Handbuch d. Inn. Medizin", Band VIII, Teil 2, S. 794
(Berlin/Göttingen/Heidelberg 1968)
15. Blackman, J.E., Geoffrey, R.G., Lavan, J.N., Learoyd, H.M., Posen, S.
"Urinary Calculi and the Consumption of Analgesics"
Brit. med. J., 2, 800 (1967)
16. Bluemle, L.W., Goldberg, M.
"Mechanism of Papillary Necrosis in Nephropathy of Analgesic Abuse"
Clin. Res., 15, 351 (1967)
17. Bock, K.D., Hogrefe, J.
"Analgetika-Abusus und maligne Tumoren der ableitenden Harnwege"
Münch. med. Wschr. 114, 645 (1972)
18. Brod, J.
"Interstitielle Nephritiden unsicherer Pathogenese"
in: "Die Nieren" S. 708 (Berlin 1964)
19. Brodie, B., Axelrod, J.
"The Fate of Acetophenetidin (Phenacetin) in Man and Methods for the Estimation of Acetophenetidin and its Metabolites in Biological Material"
J. Pharmac. 97, 58 (1949)
20. Burry, A.F., de Jersey, P., Weedon, D.
"Phenacetin and Renal Papillary Necrosis: Results of a Prospective Autopsy Investigation"
Med. J. Austr. I, 873 (1966)
21. Campbell, E.J.M., Maclaurin, R.E.
"Acute Renal Failure in Salicylate Poisoning"
Brit. med. J. 1, 503 (1958)
22. Clausen, E.
"Nephrotoxic Effect of Phenacetin and Acetylsalicylic Acid in Animal Experiments"
Acta med. scand. 172, 419 (1962)
23. Clausen, E.
"Histological Changes in Rabbit Kidneys Induced by Phenacetin and Acetylsalicylic Acid"
Lancet, II, 123 (1964)
24. Clausen, E., Harvald, B.
"Nephrotoxicity of Different Analgesics"
Acta med. scand. 170, 469 (1961)

25. Cochran, A.J., Lawson, D.H., Linton, A.L.
"Renal Papillary Necrosis Following Phenacetin Excess"
Scott. Med. J. 12, 246 (1967)
26. Colombi, A.
"Differentialdiagnose der chronisch-interstitiellen
Nephritis und der primär-chronischen Pyelonephritis"
Schweiz. med. Wschr., 91, 1099 (1961)
27. Dias-Esquivel, J., Farmer, S.
"The Effect of Phenacetin on Experimental Ascending
Pyelonephritis"
Arch. Path. 85, 129 (1968)
28. Dubach, U.C., Levy, P.S., Minder, F.
"Epidemiological Study of Analgesic Intake and its Relation-
ship to Urinary Tract Disorders in Switzerland"
Helv. Med. Acta 34, 297 (1968)
29. Dubach, U.C., Raaflaub, J.
"Neue Aspekte zur Frage der Nephrotoxizität von Phenacetin"
Experientia Basel 25, 956 (1969)
30. Dubach, U.C.
"Urorenale Erkrankungen bei regelmäßiger Einnahme phenacetin-
haltiger Analgetica"
Dtsch. med. Wschr., 98, 303 (1971)
31. Eisalo, A., Talanti, S.
"Observations on the Effect of Phenacetin and N-Acetyl-p-
Aminophenol on Rat Kidneys"
Acta med. scand. 169, 1 (1961)
32. Fabre, J., Jeandet, J., Chatelanat, F.
"Etude Anatomique-Clinique des Pyelonéphrites et Néphrites
Interstitielles"
(Bern 1964)
33. Fairley, K.F., Kincaid-Smith, P.
"Renal Papillary Necrosis with a Normal Pyelogramm"
Brit. med. J., 1, 156 (1968)
34. Fellner, S.K., Tuttle, E.P.
"The Clinical Syndrome of Analgesic Abuse"
Arch. Int. Med., 124, 379 (1969)
35. Fifield, M.M.
"Renal Disease Associated with Prolonged Use of Aceto-
phenitidin Containing Compounds"
New Engl. J. Med. 269, 722 (1963)
36. Fordham, C.C., Huffines, W.D., Welt, L.G.
"Phenacetin-Induced Renal Disease in Rats"
Ann. Intern. Med. 62, 738 (1965)
37. Fordham, C.C., Huffines, W.D.
"Further Studies on Phenacetin-Induced Disease in the Rat"
Clin. Res. 15, 49 (1967)

38. Friis, Th., Fogd, J., Nissen, J.
"Erythrocyte Survival Time in Persons Abusing Phenacetin
with or without Renal Insufficiency"
Acta med. scand. 167, 253 (1960)
39. Gault, M.H., Rudwal, T.C., Redmond, N.J.
"Analgesic Habits of 500 Veterans: Incidence and Complications
of Abuse"
Can. Med. Ass., J. 98, 619 (1968)
40. Gault, M.H., Blennerhassett, J., Muehrcke, R.C.
"Analgesic Nephropathy"
Am. J. Med. 51, 740 (1971)
41. Gilman, A.
Editorial "Analgesic Nephrotoxicity"
Am. J. Med. 36, 167 (1964)
42. Gloor, F., Jenny, M.
"Necrose Papillaire et Néphrite Interstitielle Chronique
Etude Experimentale"
Helv. med. Acta 27, 218 (1960)
43. Grimlund, K.
"Phenacetin and Renal Damage at a Swedish Factory"
Acta med. scand., Suppl. 405 (1963)
44. Gsell, O., Dubach, U.C., Raillard-Peucker, U.
"Phenacetinabusus und Nierenleiden"
Dtsch. med. Wschr. 93, 101 (1968)
45. Gsell, O., Kielholz, P., Hegg, J.-J.
"Phenacetinabusus - Vergleich psychiatrisch und inter-
nistisch behandelter Mißbraucher phenacetinhaltiger Analgetica"
Schweiz. med. Wschr. 91, 1529 (1961)
46. Gsell, O., v. Rechenberg, H.K., Miescher, P.
"Die primär chronische interstitielle Nephritis"
Dtsch. med. Wschr. 82, 1673 und 1718 (1957)
47. Haas, H.G.
"Schmerzmittelmißbrauch"
Schweiz. med. Wschr. 16, 401 (1956)
48. Haley, T.J.
"Is Phenacetin the Cause of "Analgesic Nephrotoxicity?"
J. New Drugs 6, 193 (1966)
49. Hamburger, J.
"Toxic Interstitial Nephritis"
in "Nephrology" Vol. II, S. 775 (Philadelphia, London, Toronto
1969)
50. Harvald, B., Valdorf-Hansen, F., Nielsen, A.
"Effect on the Kidney of Drugs containing Phenacetin"
Lancet, 1, 303 (1960)
51. Harvald, B.
"Renal Papillary Necrosis" - A Clinical Survey of Sixty-Six Cases
Am. J. Med. 35, 481 (1963)

52. Heidland, A., Klütsch, K., Spall, M., Frohwein, H.
"Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Phenacetinniere"
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 1012 (1967)
53. Heintz, R.
"Pyelonephritis durch Medikamente"
in "Die Pyelonephritis" S. 283 (Stuttgart 1966)
Hrsg. H. Losse und M. Kienitz
54. Hengstmann, H.
"Über Verbreitung und Folgen des Phenacetin-Abusus auf dem Land"
Münch. med. Wschr. 108, 1489 (1966)
55. Hensler, L.
"Die chronisch-interstitielle Nephritis"
Dtsch. med. Wschr. 82, 202 und 213 (1957)
56. Heptinstall, R.H.
"Limitations of Diagnosis in Chronic Pyelonephritis"
in "Renal Disease" S. 370 (Oxford/Edinburgh 1967)
Hrsg. D.A.K. Black
57. Höffler, D., Fiegel, P.
"Moderne nephrologische Untersuchungsmethoden"
Dtsch. med. Wschr. 97, 912 (1972)
58. Höffler, D., Koeppe, P., Knoop, H., Opitz, A.
"Anämie und Nierenfunktion"
Münch. med. Wschr. 112, 1395 (1970)
59. Hood, B., Bengtsson, U.
"Abuse d'analgétiques à base de phénacétine et altérations
reinales"
Actualités nephrol. Hôp. Necker Paris, 191 (1964)
60. Horisberger, B., Grandjean, E., Lanz, F.
"Untersuchungen über den Medikamentenmißbrauch in einem
Großbetrieb der schweizerischen Uhrenindustrie"
Schweiz. med. Wschr. 88, 920 (1958)
61. Hultengren, N.
"Renal Papillary Necrosis"
Acta chir. scand. Suppl. 277 (1961)
62. Jacobs, L.A., Morris, J.G.
"Renal Papillary Necrosis and the Abuse of Phenacetin"
Med. J. Austr. 49 II, 531 (1962)
63. Kasanen, A.J., Forsström, J., Salmi, H.A.
"On the Commonness, Causes and Detrimental Effects of the
Use of Analgesics by Factory Workers and Hospital Patients"
Acta med. scand. 15, 172 (1962)
64. Kasanen, A.
"The Prognosis of Kidney Damage and Anemia in the
Analgesic Abuser"
Ann. Med. intern. Fenn. 56, 93 (1967)

65. Keller, H.M., Cottier, H., Reubi, F.
"Fehlen von Nierenveränderungen nach Colibazilleninjektionen bei mit Phenacetin chronisch behandelten Kaninchen"
Schweiz. med. Wschr. 91, 1021 (1961)
66. Kessel, M.
"Klinik und Therapie exogener Nierenschädigungen"
Berl. Med. 14, 414 (1964)
67. Kielholz, P.
"Abusus und Sucht mit phenacetinhaltigen Kombinationspräparaten"
Schweiz. med. Wschr. 87, 1131 (1957)
68. Kielholz, P.
"Gesamtschweizerische Enquete über die Häufigkeit des Medikamentenmißbrauchs"
Schweiz. Ärztesztg. 49, 1077 (1968)
69. Kincaid-Smith, P.
"Pathogenesis of the Renal Lesion Associated with the Abuse of Analgesics"
Lancet 1, 859 (1967)
70. Kincaid-Smith, P.
"Analgesic Nephropathy. A Common Form of Renal Disease in Australia"
Med. J. Austr. 56, II/23, 1131 (1969)
71. Kincaid-Smith, P., Saker, B.M., McKenzie, I.F.C.
"Lesions in the Blood Supply of the Papilla in Experimental Analgesic Nephropathy"
Med. J. Austr. 1, 203 (1968)
72. Kincaid-Smith, P.
"Analgesic Nephropathy"
Brit. med. J. 4, 618 (1970)
73. Kjaerulff, J., Harvald, B.
"Incidence of Papillitis Necroticans"
Nord. Med. 80, 1588 (1968)
74. Koch, B., Irvine, A.H., McIver, J.R., Liepa, E.
"Renal Medullary Necrosis and Analgesic Abuse"
Can. Med. Ass. J. 98, 8 (1968)
75. Köberle, E.
"Ein Beitrag zum Thema der Phenacetin-Niere"
Inaugural-Dissertation
Erlangen-Nürnberg 1972
76. Krikler, D.M.
"Paracetamol and the Kidney"
Brit. med. J. 2, 615 (1967)
77. Kuschinsky, G.
"Phenacetin und Nierenschädigung"
in "Phenacetinabusus und Nierenschädigung" 30
Hrsg. Sarre, H. et al. (Stuttgart 1958)

78. Lakey, W.H.
"Interstitial Nephritis due to Chronic Phenacetin Poisoning"
Canad. Med. Ass. J. 85, 477 (1961)
79. Larsen, K., Møller, C.E.
"A Renal Lesion Caused by Abuse of Phenacetin"
Acta med. Scand. 164, 53 (1959)
80. Lawson, A.A., MacLean, N.
"Renal Disease and Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis"
Ann. Rheum. Dis. 25, 441 (1966)
81. Leonards, J.R.
"Does Aspirin cause Analgesic Nephropathie in Rats?"
Vortrag: 5th International Congr. Nephrol. 1972
82. Lindeneg, O., Fischer, S., Pedersen, J., Nissen, N.I.
"Necrosis of the Renal Papillae and Prolonged Abuse of Phenacetin"
Acta med. Scand. 165, 321 (1959)
83. Lindholm, T.
"On Renal Papillary Necrosis with Special Reference to the Diagnostic Importance of Papillary Fragments in the Urine, Therapy (i.a. Artificial Kidney) and Prognosis"
Acta med. Scand. 167, 319 (1960)
84. Lindvall, N.
"Renal Papillary Necrosis. A Roentgenographie Study of 155 Cases"
Acta Radiol. Suppl. 192, 142 (1960)
85. Marti, H.R.
"Die Anämie bei chronischem Phenacetinabusus"
Schweiz. med. Wschr. 88, 1054 (1958)
86. Masshoff, W., Hollmann, G.
"Die interstitielle Nephritis"
Internist 3, 629 (1962)
87. Mayer, P.
"Nierenschädigung durch Phenacetinabusus"
Med. Welt 17, 2484 (1966)
88. Miescher, P., Pletscher, A.
"Zur Pathogenese der Anämie bei Patienten mit Abusus phenacetinhaltiger Analgetica"
Schweiz. med. Wschr. 88, 1056 (1958)
89. Miescher, P., Schnyder, U., Krech, U.
"Zur Pathogenese der interstitiellen Nephritis bei Abusus phenacetinhaltiger Analgetica"
Schweiz. med. Wschr. 88, 432 (1958)
90. Moeller, J., Heidland, A.
"Sekundäre Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis oder tubuläre Insuffizienz bei Phenacetinabusus"
Dtsch. med. Wschr. 84, 1865 (1959)

91. Moeschlin, S.
"Phenacetinsucht und -schäden. Innenkörperanämien und interstitielle Nephritis"
Schweiz. med. Wschr. 6, 123 (1957)
92. Moeschlin, S.
"Phenacetinabusus und Phenacetinschäden in der Schweiz"
in : Phenacetinabusus und Nierenschädigung
Hrsg. v. Sarre, H. et al., S. 53 (Stuttgart 1958)
93. Moolten, S.E., Smith, I.B.
"Fatal Nephritis in Chronic Phenacetin Poisoning"
Amer. J. Med. 28, 127 (1960)
94. Mueller, E., Gordon, A., Franklin, S., Maxwell, M.H.
"Analgesic Nephropathy"
Clin. Res. 15, 113 (1967)
95. Murray, R.M., Lawson, D.H., Linton, A.L.
"Analgesic Nephropathy: Clinical Syndrome and Prognosis"
Brit. med. J. 1, 479 (1971)
96. Nanra, R.S., Kincaid-Smith, P.
"Papillary Necrosis in Rats Caused by Aspirin and Aspirin-containing Mixtures"
Brit.med. J. 3, 559 (1970)
97. Nissen, N.I., Friis, Th.
"Further Study of the Mechanism of Reduction of Erythrocyte Survival Time in Phenacetin Habitues and its Relation to 'Phenacetin Kidney Disorders'"
Acta med. Scand. 171, 125 (1962)
98. Nitzsche, T., Bock, K.D.
"Verlaufsbeobachtungen bei Kranken mit Nephropathie nach Analgetika-Abusus"
Dtsch. med. Wschr. 95, 927 (1970)
99. Nordenfelt, O., Ringertz, N.
"Phenacetin Takers Dead with Renal Failure"
Acta med. Scand. 170, 385 (1961)
100. Olafsson, O., Gudmunsson, K.R., Brekkan, A.
"Migraine, Gastritis and Renal Papillary Necrosis"
Acta med. Scand. 179, 121 (1966)
101. Panzram, G.
"Klinische Untersuchungen über aktuelle Probleme des Phenacetinabusus"
Med. Klin. 59, 654 (1964)
102. Pletscher, A.
"Über die Toxikologie des Phenacetins"
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 14, 100 (1958)
103. Pletscher, A., Studer, A., Miescher, P.
"Experimentelle Untersuchungen über Erythrocyten- und Organveränderungen durch N-Acetyl-p-aminophenol und Phenacetin"
Schweiz. med. Wschr. 48, 1214 (1958)

104. Prescott, L.F.
"Effects of Acetosalicylic Acid, Phenacetin, Paracetamol
and Caffeine on Renal Tubular Epithelium"
Lancet II, 91 (1965)
105. Prescott, L.F.
"Analgesic Abuse and Renal Disease in North-East Scotland"
Lancet 2, 1143 (1966)
106. Raab, W.P.
"Acetylsalicylic Acid and the Kidneys"
Helv. Med. Acta 33, 498 (1968)
107. Ramsey, A.G., White, D.F.
"Phenacetin Nephropathy"
Canad. Med. Ass. J. 92, 55 (1965)
108. Rapaport, A., White, L., Ranking, G
"Renal Damage Associated with Chronic Phenacetin Overdosage"
Ann. intern. Med. 57, 970 (1962)
109. Reber, K., Studer, A.
"Autohistoradiographischer Nachweis von Phenacetin oder
Phenacetin-Abbauprodukten im Leber- und Nierenpigment Phen-
acetin-belasteter Katzen"
Med. Pharmacol. exp. 13, 257 (1965)
110. Reubi, F.
Diskussionsbemerkung in: "Phenacetinabusus und Nierenschädigung
S. 95, (Stuttgart 1958),
Hrsg. Sarre et al.
111. Reubi, F.
"Die chronische Pyelonephritis"
in: "Nierenkrankheiten" S. 485 (Stuttgart 1960)
112. Reynolds, T., Edmondson, H.A.
"Chronic Renal Disease and Heavy Use of Analgesics"
J. Amer. Med. Ass. 184, 435 (1963)
113. Rossi, G., Mühlethaler, J.P.
"Phenacetinabusus und chronisch interstitielle Nephritis"
Helv. Med. Acta 25, 510 (1958)
114. Rubenstein, A.H., Abrahams, C., Stables, D.P.
"Acetophenetidin Nephritis and Papillary Necrosis"
Arch. intern. Med. 113, 378 (1964)
115. Sarre, H.
"Nierenschädigung bei chronischem Phenacetinabusus"
in: "Phenacetinabusus und Nierenschädigung" S. 78
Hrsg. Sarre et al. (Stuttgart 1958)
116. Sarre, H., Rogal, U.
"Nierenerkrankung bei Phenacetinabusus"
Dtsch. med. Wschr. 89, 2269 (1964)
117. Schaub, F., Bühlmann, A., Maier, C.
"Nebenerscheinungen und Folgen des chronischen Phenacetinabusus"
Schweiz. med. Wschr. 83, 626 (1953)

118. Schreiner, G.E.
"Effect of Phenacetin on Renal Function of Patients with a History of Analgesic Abuse"
in: "Progress in Pyelonephritis" (Philadelphia 1965)
119. Schweingruber, R.
"Probleme der chronischen Vergiftung mit kombinierten Phenacetinpräparaten"
Schweiz. med. Wschr. 85, 1162 (1965)
120. Scott, J.F., Denman, A.M., Dorling, J.
"Renal Irritation Caused by Salicylates"
Lancet I, 344 (1963)
121. Spühler, O., Zollinger, H.U.
"Die chronisch-interstitielle Nephritis"
Z. klin. Med. 151, 1 (1953)
122. Strauss, M.B., Welt, L.G.
"Analgesic Nephropathy and Renal Papillary Necrosis"
in: "Diseases of the Kidney", Vol. 1, S. 676 (Boston 1971)
123. Studer, A., Zbinden, G., Fust, B.
"Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage Schmerzmittelmißbrauch und interstitielle Nephritis"
Schweiz. med. Wschr. 88, 469 (1958)
124. Thiel, G., Spühler, O., Uehlinger, E.
"Destruierende und sklerosierende chronische interstitielle Nephritis und Phenacetinabusus"
Dtsch. Arch. klin. Med. 209, 537 (1964)
125. Thölen, H., Voegtli, J., Renschler, H., Schaeffer, A.
"Ein Beitrag zur Genese der interstitiellen Nephritis"
Schweiz. med. Wschr. 86, 946 und 978 (1956)
126. Uehlinger, E.
"Die pathologische Anatomie der interstitiellen Nephritis"
in "Phenacetin und Nierenschädigung", S. 1, (Stuttgart 1958)
Hrsg. Sarre, H. et al.
127. Urban, H.
"Schäden am Zentralnervensystem durch Mißbrauch phenacetin-haltiger Mischpräparate"
Dtsch. med. Wschr. 89, 223 (1964)
128. Wilson, C.
"Analgesic Nephropathy"
in: "Renal Disease", S. 248 (Oxford/Edinburgh 1967)
Hrsg. D.A.K. Black
129. Wuhrmann, F., Jasinski, B.
"Toxisch-hämolytische Anämie nach Phenacetin und Phenacetin-toxikose"
Dtsch. med. Wschr. 80, 1632 (1955)
130. Young, J.V., Haydon, G.B., Gray, C.P., Hecker, S.P., Lee, P.R.
"Nephropathy Associated with the Use of Analgesic Medications"
Ann. of Intern. Medic. 62, 727 (1965)

Herrn Professor Dr. med. D. Höffler, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, bin ich für Überlassung des Themas sowie für seine Anregungen zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Ing. P. Koeppel, Strahleninstitut der Freien Universität Berlin, für die Durchführung der Mehrzahl der Berechnungen.

Lebenslauf

Am 31. Juli 1940 wurde ich, Barbara Bittner, geb. Osieka, als zweites Kind des jetzigen Professors Dr. Herbert Osieka und seiner Ehefrau Cornelia, geb. Spallek, in Glatz/Schlesien geboren.

Von April 1947 bis März 1951 besuchte ich die Volksschule in Heiden, Kreis Detmold. Anschließend war ich Schülerin des Städtischen Mädchengymnasium in Detmold. Von dort wechselte ich im April 1956 auf das naturwissenschaftlich-mathematische Gymnasium Leopoldinum II in Detmold. Im Februar 1960 bestand ich an dieser Schule das Abitur.

Im Sommersemester 1960 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg das Studium der Medizin. Dort legte ich auch im März 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1962 das Physikum und im Februar 1966 das medizinische Staatsexamen ab.

Von Juni 1966 bis Februar 1968 war ich Medizinal-Assistentin in der chirurgischen und internistischen Abteilung des Elisabethkrankenhauses in Kassel, von März bis Juni 1968 in der Geburtshilflich-Gynäkologischen Klinik des Stadtkrankenhauses Kassel. Im Anschluß an meine Approbation im Juli 1968 übernahm ich Vertretungen in verschiedenen Allgemeinpraxen. Seit Juli 1971 bin ich in der Redaktion der Fachzeitschrift "Medical Tribune" tätig.

Seit Oktober 1964 bin ich mit Oberregierungsrat Günther Bittner verheiratet. Ich habe zwei Söhne.

